

**Aus der Abteilung für Allgemeine,  
Thorax-, Gefäß- und Transplantationschirurgie**

**Direktor: Prof. Dr. med. Ernst Klar**

**Alternative Therapie bei steroidrefraktärer  
chronisch aktiver Colitis ulcerosa  
mit Infliximab, Ciclosporin A und Tacrolimus**

**Inauguraldissertation**

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doktor der Medizin  
der Medizinischen Fakultät der Universität Rostock

vorgelegt von

**Melanie Hinrichs, geb. Pflugmacher  
aus Wittmund, Niedersachsen  
geboren am 20.10.1983 in Wilhelmshaven**

Rostock 2014

**Gutachter:**

1. Gutachter: Prof. Dr. med. E. Klar  
Klinik und Poliklinik für Chirurgie  
Abteilung für Allgemeine, Thorax-, Gefäß- und  
Transplantationschirurgie, Universität Rostock
2. Gutachter: Prof. Dr. med. G. Lamprecht  
Zentrum für Innere Medizin  
Klinik II  
Abteilung für Gastroenterologie, Endokrinologie und  
Stoffwechselkrankheiten, Universität Rostock
3. Gutachter: Prof. Dr. med. J.-D. Schulzke  
Institut für Klinische Physiologie, Charité Campus Benjamin  
Franklin, Berlin

**Datum der Einreichung:** 10. September 2014  
**Datum der Verteidigung:** 09. Juni 2015

## **Inhaltsverzeichnis**

|   |           |
|---|-----------|
| <b>1. Einleitung</b>  | <b>1</b>  |
| 1.1 Definition der Erkrankung Colitis ulcerosa                              | 1         |
| 1.2 Historie  | 1         |
| 1.3 Epidemiologie   | 2         |
| 1.4 Ätiologie und Pathogenese   | 3         |
| 1.4.1 Genetische Faktoren   | 3         |
| 1.4.2 Intestinales Immunsystem  | 4         |
| 1.4.3 Epitheliale Barriere  | 5         |
| 1.4.4 Weitere Risikofaktoren  | 6         |
| 1.5 Klinik der Colitis ulcerosa   | 6         |
| 1.5.1 Intestinales Befallsmuster  | 6         |
| 1.5.2 Klinische Symptomatik   | 7         |
| 1.5.3 Verlauf der Colitis ulcerosa  | 8         |
| 1.6 Diagnostik der Colitis ulcerosa   | 9         |
| 1.6.1 Labordiagnostik   | 9         |
| 1.6.2 Endoskopie  | 10        |
| 1.6.3 Aktivitätsbeurteilung anhand klinischer Indizes                       | 12        |
| 1.7 Extraintestinale Manifestation  | 13        |
| 1.7.1 Mit einer Colitis ulcerosa assoziierte Erkrankungen                   | 14        |
| 1.8 Komplikationen  | 15        |
| 1.9 Therapie der Colitis ulcerosa   | 16        |
| 1.9.1 Medikamentöse Therapie der Colitis ulcerosa                           | 16        |
| 1.9.2 Operative Therapie der Colitis ulcerosa                               | 21        |
| <b>2. Ziel und Aufgabenstellung</b>   | <b>24</b> |
| <b>3. Patienten und Methoden</b>  | <b>26</b> |
| 3.1 Methodik  | 26        |
| 3.2 Patienten   | 27        |
| 3.3 Statistik   | 28        |
| <b>4. Ergebnisse</b>  | <b>29</b> |
| 4.1. Charakterisierung der Patienten  | 29        |
| 4.2. Ergebnisse der medikamentösen Therapie                                 | 30        |
| 4.2.1. Therapie mit Infliximab  | 31        |
| 4.3. Vergleich der anschließenden Therapie mit Ciclosporin A und Tacrolimus | 33        |
| 4.3.1 Charakterisierung der Patientengruppen                                | 33        |

|   |           |
|---|-----------|
| 4.3.2 Applikationsdauer von Ciclosporin A und Tacrolimus  | 34        |
| 4.3.3 Remissionszeiten und Remissionsinduktion  | 35        |
| 4.3.4 Klinische Besserung   | 35        |
| 4.3.5 Übersicht über die Remissionszeiten und die klinische Besserung<br>zu den verschiedenen Zeitpunkten der Datenerhebung | 36        |
| 4.3.6 Gründe für den Therapieabbruch  | 37        |
| 4.3.7 Verhalten der Steroiddosis vor und während der Therapie mit<br>Ciclosporin A und Tacrolimus                           | 38        |
| 4.3.8 Unverträglichkeiten und Nebenwirkungen der Therapie   | 41        |
| 4.3.9 Operationen   | 42        |
| <b>5. Diskussion</b>  | <b>44</b> |
| 5.1 Einleitung der Diskussion   | 44        |
| 5.1.1 Ciclosporin A in der Therapie der Colitis ulcerosa  | 44        |
| 5.1.2 Tacrolimus in der Therapie der Colitis ulcerosa   | 45        |
| 5.1.3 Nebenwirkungen und Kontraindikationen in der Therapie mit<br>Calcineurin-Inhibitoren                                  | 46        |
| 5.1.4 Infliximab in der Therapie der Colitis ulcerosa   | 47        |
| 5.1.5 Nebenwirkungen und Kontraindikationen in der Therapie mit<br>Infliximab   | 49        |
| 5.2 Diskussion der eigenen Ergebnisse   | 50        |
| 5.2.1 Therapie mit Ciclosporin A  | 50        |
| 5.2.2 Therapie mit Tacrolimus   | 52        |
| 5.2.3 Vergleich der medikamentösen Therapie   | 54        |
| 5.2.4 Nebenwirkungen und Unverträglichkeitsreaktionen   | 55        |
| 5.2.5 Operative Therapie  | 56        |
| <b>6. Zusammenfassung</b>   | <b>58</b> |
| <b>7. Literaturverzeichnis</b>  | <b>61</b> |
| <b>8. Anhang</b>  | <b>72</b> |
| 8.1 Tabellen- und Abbildungsverzeichnis   | 72        |
| 8.2 Datenerhebungsbogen   | 73        |
| 8.3 Tabellarischer Lebenslauf   | 78        |
| 8.4 Danksagung  | 79        |
| 8.5 Selbstständigkeitserklärung   | 80        |
| 8.6 Thesen zur Dissertation   | 81        |

## Abkürzungsverzeichnis

|                  |   |
|------------------|---|
| 5-ASA            | 5-Aminosalizylsäure   |
| 6-MP             | 6-Mercaptopurin   |
| Abb.             | Abbildung   |
| ANCA             | Antineutrophile zytoplasmatische Antikörper                       |
| AZA              | Azathioprin   |
| BMI              | Body-Maß-Index  |
| BSG              | Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit                             |
| bzw.             | beziehungsweise   |
| CAI              | Colitis Activity Index  |
| CED              | Chronisch entzündliche Darmerkrankungen                           |
| CRP              | C-reaktives Protein   |
| CU               | Colitis ulcerosa  |
| CyA              | Ciclosporin A   |
| d                | die (Tag)   |
| d.h.             | das heißt   |
| DC               | dendritische Zellen   |
| DGVS             | Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten |
| DNA              | Desoxyribonukleinsäure  |
| ED               | Erstdiagnose  |
| EIM              | Extraintestinale Manifestation                                    |
| FME              | Familiäres Mittelmeerfieber                                       |
| Hb               | Hämoglobin  |
| Hkt              | Hämatokrit  |
| HSP 90           | Hitzeschock-Protein 90  |
| i.v.             | intravenös  |
| IL               | Interleukin   |
| IFN              | Interferon  |
| IFX              | Infliximab (Remicade®)  |
| kg               | Kilogramm   |
| KG               | Körpergewicht   |
| l                | Liter   |
| MC               | Morbus Crohn  |
| mg               | Milligramm  |
| ml               | Milliliter  |
| mmHg             | Milimeter Quecksilbersäule  |
| mmol             | Millimol  |
| NOD2             | Nucleotide-binding Oligomerization Domain                         |
| pANCA            | perinukleäre, antineutrophile zytoplasmatische Antikörper         |
| PLA <sub>2</sub> | Phospholipase A <sub>2</sub>                                      |
| p.o.             | per os  |
| PSC              | Primär sklerosierende Cholangitis                                 |
| Tab.             | Tabelle   |
| TNF- $\alpha$    | Tumornekrosefaktor $\alpha$                                       |
| TGF- $\beta$     | Transforming Growth Factor $\beta$                                |
| T <sub>h</sub>   | T-Helferzellen  |
| UAW              | unerwünschte Arzneimittelwirkung                                  |
| z.B.             | zum Beispiel  |

## **1. Einleitung**

### **1.1 Definition der Colitis ulcerosa**

Bei der Colitis ulcerosa (CU) handelt es sich um eine chronische Entzündung der Kolonmukosa, die sich fast ausschließlich kontinuierlich vom Rektum unterschiedlich weit nach proximal ausbreitet und das gesamte Kolon befallen kann. Je nach Ausdehnung spricht man von einer Proktitis, Proktosigmoiditis, Linksseitenkolitis oder Pankolitis. Bei einer Pankolitis kann zu dem noch das terminale Ileum im Sinne einer „Backwash“-Ileitis befallen sein. Extraintestinale Symptome, vor allem an den Gelenken oder der Haut, können das klinische Bild mitbestimmen (Brüning und Stange, 2009).

### **1.2 Historie**

Bereits im Jahr 1612 berichtete Wilhelm Fabry über einen Jungen, der post mortem obduziert wurde und dessen Befunde vergleichbar mit dem heutigen Morbus Crohn (MC) waren. Dennoch war es zu dieser Zeit und auch lange Zeit später nicht möglich zwischen MC und CU zu differenzieren oder die chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) von einer infektiösen Darmerkrankung abzugrenzen (Kirsner, 1988, 2001).

Erst Mitte des 19. Jahrhunderts, mit der Einführung der Bakteriologie, konnten Pathologen Befunde beschreiben, die den heutigen Symptomen einer CED entsprachen. 1859 bezeichnet S. Wilks und ausführlicher 1875 S. Wilks und W. Moxon die Krankheit als „simple ulcerative colitis“. 1885 wurde der erste Befund einer jungen Patientin publiziert, die an einer fulminanten CU erkrankte und schließlich verstarb.

1893 wurde die erste operative Therapie von A.W. Mayo-Robson, Leeds, durch Anlage eines passageren Kolostomas, durchgeführt.

Im deutschsprachigen Raum gab es 1903 die ersten Therapieversuche durch Ismar Boas, der versuchte das Kolon durch eine Fistel zu entlasten. Die Umsetzung der Idee wurde 1913 in Form einer Ileostomaanlage erstmals praktiziert, um so eine Abheilung der Schleimhautveränderungen zu erreichen (Boas, 1903; Kirsner, 1988, 2001).

Aufgrund der dennoch hohen Mortalität setzte sich in den kommenden 30 Jahren jedoch vorerst die nicht-operative, konservative Therapie in Form von Diäten, Immunstimulanzien und Gerbstoffen durch. Auch ein psychotherapeutischer Ansatz wurde verfolgt (Murray, 1930).

Die genaue Diagnosestellung der CU sowie die Assoziation zum Kolonkarzinom wurden erst mit Einführung der endoskopischen Untersuchung und der Biopsie 1928 durch J.A.

Bargen aufgedeckt. Dadurch war es möglich, pathohistologische Kriterien in die Diagnostik mit einzubeziehen (Bargen, 1928).

C. Dennis führte 1945 die ersten Kolektomien, die mit einer verlängerten Lebensdauer vergesellschaftet waren, durch (Myren, 1986). Nach Weiterentwicklung der ileoanal Anastomose und Pouchtechnik gewann die chirurgische Therapie weiter an Bedeutung sowohl in der Abwendung von Komplikationen als auch zur Heilung von Patienten mit chronischer CU (Jenss, 2008).

### 1.3 Epidemiologie

Epidemiologische Untersuchungen zeigen, dass die Inzidenz und Prävalenz der CED in den letzten Jahrzehnten zugenommen hat. Ein Vergleich aktueller Inzidenzen mit historischen Quellen und Studien belegt eine Verdopplung der Inzidenz der CU in den letzten 40 Jahren (Ekbohm, 2011), wobei dies durch eine zeitgleiche Änderung des Lebensstils und der Umweltfaktoren bedingt sein kann. Nicht zu vernachlässigen ist jedoch auch die Verbesserung des allgemeinen Kenntnisstandes über die CU sowie die Verbesserung in der Diagnostik.

Nachdem der Inzidenzanstieg durch Studien (Europäische Kollaborationsstudie zur Epidemiologie chronisch entzündlicher Darmerkrankungen (EC-IBD)) (Shivananda et al., 1996) belegt wurde, konnte nach Ursachen und Zusammenhängen des Anstiegs gesucht werden. Auffällig dabei war ein deutliches Nord-Süd-Gefälle in Europa und Amerika, mit einer höheren Inzidenz im Norden und einer niedrigeren im Süden. Während die Inzidenz in Deutschland für die CU bei 4,1/100.000 Einwohnern liegt, findet sich in den skandinavischen Ländern eine Inzidenz von bis zu 24,5/100.000 Einwohnern in Island. Eine außerordentlich erhöhte Inzidenz ist des Weiteren in industrialisierten Staaten im Gegensatz zu weniger industrialisierten Staaten bzw. eine erhöhte Inzidenz in Ländern mit einem höheren Bruttoinlandsprodukt oder westlicherem Lebensstil (Frankreich) im Gegensatz zu Ländern mit einem niedrigeren ökonomischen Status (Slowenien) zu verzeichnen, obwohl beide Ländern auf dem gleichen Breitengrad liegen (Salupere, 2001). Die höchste Inzidenz in Europa für die CU wird in Reykjavik (Island) mit 25 Fällen pro 100.000 Einwohner pro Jahr beobachtet, die niedrigste in Almada (Portugal) mit zwei Fällen pro 100.000 Einwohner pro Jahr (Shivananda et al., 1996).

Weiterhin ist bekannt, dass Immigranten aus Ländern mit niedriger Inzidenz für eine CU, die in ein Land mit hoher Inzidenz zogen, vorerst ihr niedriges Erkrankungsrisiko

behielten, sich jedoch langsam den geographischen Gegebenheiten anpassten (Cho, 2008). Gleichzeitig wurde beobachtet, dass die Inzidenz auf dem Land geringer ist als in der Stadt. Unklar ist allerdings, welche genauen Faktoren dieses Stadt-Land-Gefälle ausmachen. Eine Studie aus dem Jahr 2007 beobachtete den Zusammenhang zwischen der kindlichen Entwicklung und des Auftretens der CU (Radon et al., 2007). Das Ergebnis belegt ein Stadt-Land-Gefälle auch bei Kindern, ohne dass qualitative oder quantitative Risikofaktoren benannt werden konnten.

#### 1.4 Ätiologie und Pathogenese

Die genaue Ursache der CU ist unbekannt, eine multifaktorielle Genese ist anzunehmen.

##### 1.4.1 Genetische Faktoren

Gegenwärtig wird die Auffassung vertreten, dass Umweltfaktoren auf dem Boden einer genetischen Prädisposition die Erkrankung auslösen (Stange, 1999). Die genetische Ätiologie der CU ist durch klinische, epidemiologische und tierexperimentelle Untersuchungen überzeugend etabliert (Satsangi et al., 1997; Yang, 1997). In etwa 10-20 % der Patienten mit einer CU wird eine familiäre Häufung beobachtet (Yang, 1997). Außerdem konnte eine familiäre Häufung eines ähnlichen Befallsmusters und vergleichbarer klinischer Erscheinungsformen beobachtet werden (Bayless et al., 1996; Colombel et al., 1996). Zusätzlich kann eine höhere Inzidenz bei eineiigen Zwillingen im Vergleich zu zweieiigen Zwillingen gefunden werden. Das relative Geschwisterrisiko wird auf 20-50 % geschätzt (Schreiber, 2009). Die Zwillingsdaten sind ein eindeutiger Hinweis auf einen genetischen Einfluss, jedoch liegt die Konkordanz deutlich unter 100 %, so dass genetische Faktoren allein nicht ausreichen, um die Erkrankung ausbrechen zu lassen. Derzeit wird nach objektivierbaren Genloci geforscht, die den Ausbruch der Erkrankung erklären könnten (Hampe et al., 2001).

Durch die Identifizierung des als pathogen geltenden NOD2-Gens auf dem Chromosom 16 beim MC im Jahr 2001 wurden interessanterweise durch Untersuchungen nun auch die ersten Krankheitsgene für die CU entdeckt und stehen als GWAS-Studien (GWAS = genomweite Assoziationsstudie) kurz vor der Veröffentlichung (Franke et al., 2008).

Des Weiteren wurde im Jahr 2010 eine Studie veröffentlicht, die einen Zusammenhang zwischen einer Mutation im MEFV-Gen und der CU zeigt (Yildirim et al., 2010). In 35,2 % der untersuchten Patienten fand sich das genannte Gen. Das MEFV-Gen wurde



vorher bereits mit dem Familiären Mittelmeerfieber (FMF) assoziiert. FMF wird auf Mutationen im Gen für Marenstrin/Pyrin zurückgeführt, einem in neutrophilen Granulozyten exprimierten Protein. Es induziert Fieber und eine Entzündungsreaktion, ähnlich dem Krankheitsbild der CU (Giaglis et al., 2006, Sari et al., 2008).

#### 1.4.2 Intestinales Immunsystem

Auch immunpathologische Prozesse scheinen eine wichtige Rolle bei der Auslösung einer CU zu spielen. Die natürliche Darmflora und die Nahrung stellen ein immenses Antigenreservoir da. Demgegenüber muss das intestinale Immunsystem zum Schutz des Organismus eine gewisse Hyporeaktivität aufweisen. Gleichzeitig muss es auch in der Lage sein, auf pathogene Antigene im Darmlumen mit einer effektiven antikörper- und zellvermittelten Immunreaktion zu antworten, ohne eine den Organismus schädigende systemische Entzündung auszulösen. Dieses System ist hochempfindlich gegenüber Störungen. Die klinischen Manifestationen der CU sind Folge des gestörten Wechselspiels zwischen Wirt und Umwelt an der mukosalen Grenzfläche des Intestins. Auch wenn die genaue Ätiologie der CU noch unbekannt ist, steht fest, dass nicht nur das T-zellvermittelte Immunsystem, sondern auch das angeborene unspezifische Immunsystem für die Pathogenese eine wichtige Rolle spielt. Bakterielle Antigene scheinen hier eine Schlüsselrolle zu übernehmen. Begünstigt durch die unzureichende Aktivierung antiinflammatorischer Mechanismen bzw. durch ein Überwiegen proinflammatorischer Faktoren kommt es zu einer perpetuierten Aktivierung des mukosalen Immunsystems (Holtmann und Neurath, 2009).

Die CU entsteht also hauptsächlich durch die Aktivierung von T-Zellen, die sich in der Lamina propria befinden. Diese Aktivierung manifestiert sich in Form einer gesteigerten oder veränderten Zytokinproduktion. Andererseits sind auch Fehlregulationen auf der Ebene der dendritischen Zellen (DC) möglich, da diese eine zentrale Rolle in der Differenzierung der T-Zellen spielen. Belegt ist, dass Patienten mit einer CU eine höhere Dichte an DC aufweisen und gleichzeitig weniger unreife Vorstufen im Blut zu finden sind, was auf einen verlängerten Lebenszyklus der DC bei Patienten mit einer CU hindeutet (Baumgart et al., 2005).

Nach der initialen Auslösung einer intestinalen Entzündung kommt es zu einer Perpetuierung dieser Entzündungsreaktion durch eine Störung der intestinalen Mukosa mit einer überschießenden Aktivierung unspezifischer Entzündungsreaktionen im Intestinaltrakt (Dignass, 1998). Der Tumornekrosefaktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) gehört zu den am besten untersuchten Zytokinen bei der CU. Er liegt in einer membrangebundenen

(mTNF- $\alpha$ ) und einer löslichen Form (sTNF- $\alpha$ ) vor. Die Rolle von TNF- $\alpha$  in der Pathogenese des MC wurde bereits durch verschiedene Studien belegt (Holtmann et al., 2002). Die Stimulation der TNF-Sekretion wird durch den TNF- $\alpha$  selbst induziert, so dass es zu einem positiven Rückkopplungsmechanismus kommt, dem eine Rolle bei der Chronifizierung zugeschrieben wird.

Weitere proinflammatorische Zytokine und somit Förderer einer entzündlichen Erkrankung wird den Interleukinen (IL) 12, 17 und 23 zugeschrieben. Welche Rolle diese Zytokine jedoch bei der Entstehung einer CU spielen, ist unklar. Wichtig für die Entstehung der CU scheinen eher die antiinflammatorischen Zytokine IL-10 und Transforming-Growth-Factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) zu sein. Sie sind zudem gleichzeitig die wichtigsten antiinflammatorischen Zytokine im intestinalen Immunsystem. Sie spielen vor allem bei der Hyporeaktivität und der Ausbildung der oralen Toleranz eine zentrale Rolle. Mehrfache Studien an Mäusen, die ohne IL-10 heranwuchsen, konnten belegen, dass sich bei diesen unter nicht keimfreier Haltung eine Kolitis entwickelte (Kuhn et al., 1993). Es konnte außerdem bewiesen werden, dass die Überexpression von IL-10 in verschiedenen Kolutismodellen einen therapeutischen Effekt hat (Boirivant et al., 1998; Barbara et al., 2000).

Auch die Rolle der mikrobiellen Faktoren scheint bei der Entstehung von CU eine Rolle zu spielen. Wahrscheinlich ist nicht nur ein Erreger wie *Mycobacterium paratuberculosis* oder das Masernvirus ursächlich für die Entstehung wie zunächst angenommen, sondern vielmehr führt eine eher quantitativ unzureichende Kontrolle der luminalen Antigenexposition durch das angeborene Immunsystem des Darms zu einer Aktivierung des Immunsystems mit anschließender Chronifizierung (Sartor, 2004, 2008).

#### 1.4.3 Epitheliale Barriere

Der Barrieredefekt bei der CU ist noch nicht im Detail geklärt. Bekannt ist allerdings bereits seit Jahrzehnten, dass Becherzellen Muzine als wichtige Strukturproteine des Mukus produzieren und eben diese Zellen bei der CU vermindert sind. Dementsprechend ist die Mukusschicht, welche den Darm vor intraluminalen Bakterien schützen soll, nicht nur schmaler oder fehlt komplett, sondern auch noch biochemisch verändert (Lehnert et al., 2009). Es besteht eine erhöhte Permeabilität für Toxine. Diese Permeabilitätsstörung kommt unter anderem durch Veränderungen an den Tight junctions zustande (Schmitz et al., 1999). Auch fokale epitheliale Läsionen, die durch Apoptose oder bei stärkerer Entzündung durch Ulzerationen verursacht werden, stören die Barriere und machen sie durchlässig. Da diese Form der Barriestörung teilweise

von der Stärke der Entzündung abhängt, lässt sich eine Korrelation der Schwere eines CU-Schubes ableiten.

Eine neuere Hypothese stützt die Vermutung, dass die Differenzierung der Becherzellen gestört und dies die Ursache der CU sein könnte (Gersemann et al., 2009).

Der Zusammenbruch der intestinalen Barriere bei CU führt wiederum sekundär zu einer anhaltenden Aktivierung der adaptativen Immunabwehr mit Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine und dem klinisch-pathologischen Bild der Gewebeschädigung. Es kommt zu einem Circulus vitiosus, so dass sich die Entzündung durch positive Rückkopplung eigenständig unterhält und fördert und somit zur Chronifizierung neigt.

#### 1.4.4 Weitere Risikofaktoren

Nicht nur Umwelteinflüsse und genetische Faktoren können die Entstehung und den Verlauf einer CU beeinflussen. Insbesondere das Rauchen ist der am besten untersuchte Risikofaktor. Eine Metaanalyse aus dem Jahr 1989 zeigte, dass Raucher ein 2-fach erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines MC haben, während das Rauchen paradoxerweise vor einer CU schützt. Das Risiko für Raucher an einer CU zu erkranken ist um das 2,9-fache erniedrigt (Calkins, 1989; Bridger et al., 2002).

### 1.5 Klinik der Colitis ulcerosa

Die klinische Manifestation der CU präsentiert sich variabel, im Wesentlichen in Abhängigkeit der endoskopischen Ausdehnung des entzündlichen Prozesses. Diese Aussage lässt sich durch die häufige Korrelation des endoskopischen Schweregrades mit dem klinischen Bild verdeutlichen. Im Einzelfall können jedoch Diskrepanzen bestehen. Etwa 25-55 % aller CU-Fälle sind bei der Diagnosestellung auf das Rektum und Sigma beschränkt. In etwa 20-40 % besteht eine Linksseitenkolitis, bei etwa 5 % eine Pankolitis (Brüning und Stange, 2009).

#### 1.5.1 Intestinales Befallsmuster

Das intestinale Befallsmuster der CU ist in der Regel auf die Mukosa begrenzt, im Gegensatz zum MC, bei dem häufig eine transmurale Ausbreitung zu beobachten ist.

In etwa 25-55 % bleibt die CU auf das Rektum beschränkt. Dies bezeichnet man daher als Proctitis ulcerosa. Eine Studie, durchgeführt an 274 Patienten, von Meucci und Mitarbeitern zeigt die Wahrscheinlichkeit einer CU sich im Verlauf nach proximal

auszubreiten. Nach fünf Jahren muss in 20 %, nach zehn Jahren in 54 % der Fälle mit einem Fortschreiten der Erkrankung gerechnet werden (Meucci et al.; 2000).

Die Krankheitsausbreitung bei der CU erfolgt typischerweise kontinuierlich nach proximal, während sie bei dem MC diskontinuierlich, segmental auftritt (Herold et al.; 2006).

### 1.5.2 Klinische Symptomatik

Das klinische Bild eines Patienten mit einer gesicherten CU variiert nicht nur interindividuell, sondern auch bei jedem einzelnen Patienten häufig sehr stark. Verantwortlich dafür ist der schubweise Verlauf der Erkrankung. Leitsymptome sind Bauchschmerzen, Diarrhoen und Darmblutungen bzw. blutig-schleimige Durchfälle (siehe Tab. 1). Die blutig-schleimigen Durchfälle können die Erkrankung der CU weiter differenzieren. Befindet sich frisches Blut evtl. in Zusammensetzung mit Schleim auf oder neben dem Stuhl, so geht man von einer weit distalen Läsion, einer Proktitis oder Proktosigmoiditis, aus. Differenzialdiagnostisch ist hierbei eine Hämorrhoidalblutung auszuschließen (Farmer, 1995; Rao et al., 1988).

| <b>Intestinal</b>       |          |
|-------------------------|----------|
| <b>Bauchschmerzen</b>   | 40-80 %  |
| <b>Diarrhoe</b>         | 80-90 %  |
| <b>Darmblutung</b>      | 80-100 % |
| <b>Analfistel</b>       | 0-5 %    |
| <b>Extraintestinal</b>  |          |
| <b>Gewichtsverlust</b>  | 20-40 %  |
| <b>Fieber</b>           | 10-20 %  |
| <b>Anämie</b>           | 20-50 %  |
| <b>Arthralgien</b>      | 10-30 %  |
| <b>Augenbeteiligung</b> | 5-15 %   |
| <b>Hautbeteiligung</b>  | 10-15 %  |

Tab. 1: *Symptome der Colitis ulcerosa bei Erstmanifestation*  
(Brüning und Stange, 2009)

Häufig berichten Patienten über eine hohe Frequenz der Stühle. Frequenzen zwischen drei- bis viermal täglich bis hin zu ein- bis zweistündliche Stuhlentleerungen sind nicht ungewöhnlich. Die

Patienten haben einen quälenden Stuhldrang, begleitet von Bauchschmerzen mit kolikartigem Charakter, insbesondere im linken Unterbauch, auch Tenesmen genannt, die sich nach der Entleerung bessern. Da die Stühle jedoch nicht voluminös sind, wie es der Stuhldrang vermuten lässt, spricht man auch von Pseudodiarrhoe.

Bei besonders schweren Verläufen der CU lässt sich endoskopisch die aufgehobene Haustrierung des Kolons darstellen. Die Schmerzen lassen in diesem fortgeschrittenen Stadium aufgrund der Abschwächung der propulsiven Kolonmotilität und der Verminderung des gastrokolischen Reflexes häufig nach. Es kann aber zu ungewollten Stuhl-, Blut- oder Schleimabgängen kommen. Durch die entzündlich veränderte

Darmschleimhaut kommt es vermehrt zu Proteinverlusten und somit zu einer Hypalbuminämie, die eine starke Gewichtsabnahme zur Folge haben kann. Auch Tachykardien sind nicht selten in einem schweren Schub der CU. Diese ist auf die teilweise erhöhten Temperaturen sowie eine potentielle Anämie zurückzuführen.

### 1.5.3 Verlauf der Colitis ulcerosa

Bei etwa 80 % der Patienten verläuft die CU in unvorhersehbaren Schüben, die wochen- oder monatelang andauern können. Diese Schübe werden zeitweise, oft sogar jahrelang, durch Remissionsphasen unterbrochen (Jewell, 2002).

Patienten mit einem ausgedehnten Kolonbefall haben häufiger schwere Kolitisschübe und müssen öfter kolektomiert werden als solche mit einem geringen Befall. 10-15 % der Patienten mit einer CU haben einen kontinuierlich chronischen Verlauf. 3-7 % der Patienten erleiden einen ersten so schweren Schub, dass eine Notfallkolektomie erforderlich wird (Jewell, 2002). Weniger als 2 % der Patienten erleiden in ihrem Leben lediglich einen CU-Schub. Eine dänische Studie gibt folgende Prozentzahlen an: einen rezidivfreien Verlauf innerhalb der ersten zehn Jahre nach dem ersten Schub erfahren 3 % der Patienten, nach 18 Jahren sind es weniger als 1 %, in denen sich kein erneuter Schub zeigt (Hendriksen et al., 1985). In der internationalen Literatur gibt es bisher keine einheitlichen, verbindlichen Definitionen des akuten, fulminanten oder chronisch rezidivierenden Verlaufs einer CU.

#### Akuter Schub

Die Teilnehmer der Konsensuskonferenz der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) bezeichnen als akuten Schub das Vorliegen klinischer Symptome in Form von blutig-schleimigen Durchfällen und gegebenenfalls Tenesmen. Tritt diese schwerwiegende Symptomatik nicht auf, so sollte eine mildere Verlaufsform über mindestens sieben Tage bestehen (Dignass et al., 2011).

#### Fulminante Colitis ulcerosa

Als fulminante CU bezeichnet man einen schweren akuten Schub mit systemischer Beteiligung wie Fieber und Anämie. Entscheidende Symptome sind blutige Diarrhoe >10-mal täglich, Temperatur >38,5 °C und ein reduzierter Allgemeinzustand sowie Gewichtsabnahme (Dignass et al., 2011).

Zudem werden auch die Laborparameter berücksichtigt und die radiologischen Befunde mit einbezogen. Im Labor finden sich in der Regel ein erniedrigtes Hämoglobin (Hb) <10 g/dl (6,2 mmol/l), eine Leukozytose, ein erhöhter CRP-Wert sowie ein erniedrigtes Albumin (<30 g/l) (Dignass et al., 2011). In der röntgenologischen Abdomenübersicht

stellen sich gegebenenfalls eine Kolondilatation und eine Überblähung von Dünndarmschlingen dar. Ein Fehlen oben genannter klinischer Merkmale schließt einen fulminanten Verlauf einer CU jedoch nicht gänzlich aus.

Eine britische Studie zeigt, dass Patienten, die einen schweren akuten Schub erleiden und nicht innerhalb von drei Tagen nach intensiver medikamentöser Therapie eine Verminderung der Stuhlfrequenz erfahren bzw. noch immer eine Stuhlfrequenz >8 Stühle pro Tag haben, in 85 % der Fälle nach 30 Tagen kolektomiert werden (Dignass et al., 2011).

#### Chronisch aktiver Verlauf

Ein chronisch aktiver Verlauf bedeutet, dass ein akuter Schub durch eine medikamentöse Therapie zwar gebessert, aber keine vollständige und dauerhafte Remission erreicht werden kann (Dignass et al., 2011).

Auch die Remission wird primär klinisch definiert. Kriterien sind die Abwesenheit von Diarrhoen (<3 Stühle/d), kein sichtbares Blut im Stuhl und keine durch die CU bedingten extraintestinalen Beschwerden (Dignass et al., 2011).

### 1.6 Diagnostik der Colitis ulcerosa

Zu Beginn der Diagnostik bei einem Verdacht auf eine CU steht die Anamnese und körperliche Untersuchung des Patienten, bevor mit weiterführender Diagnostik wie Laborparametern, Histologie und Endoskopie sowie mit den bildgebenden Verfahren fortgefahren wird.

Die Symptomatik lässt nicht sicher auf das zu erwartende Befallsmuster bzw. die Ausdehnung der Erkrankung schließen. Die Daten sind inhomogen, insgesamt scheint eine stärkere Ausprägung der Symptome mit einer erhöhten endoskopischen Aktivität zu korrelieren (Powell-Tuck et al., 1982; Gomes et al., 1986; Seo et al., 1998).

#### 1.6.1 Labordiagnostik

Zur weiterführenden Diagnostik stehen wichtige Laborparameter wie die Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG), das Blutbild (BB) mit dem Hb, Hämatokrit (Hkt), der Leukozytenzahl sowie der Differenzierung der Leukozyten und Thrombozytenzahl zur Verfügung. Ein weiterer wichtiger Parameter zur Diagnostik einer Entzündung ist das CRP. Es gibt noch weitere Akutphaseproteine wie das saure  $\alpha_1$ -Glycoprotein (Orsomukoid),  $\alpha_1$ -Antitrypsin und Fibrinogen sowie die Serumelektrophorese, die jedoch keine spezifischen Hinweise auf das Vorliegen einer CU geben. Auch das Akutphaseprotein Calprotectin im Stuhl lässt sich nur aufwendig bestimmen und nutzt

der Diagnosefindung nur unzureichend.

Zu beachten ist, dass bei milden Verläufen der CU sowie bei weit distaler CU die Entzündungsparameter trotz einer gewissen Aktivität der Erkrankung im Normbereich liegen können. Weiterhin müssen die Differenzialdiagnosen von akut auftretenden bakteriellen und/oder viralen Infektionen Berücksichtigung finden. Bei immunsupprimierten Patienten ist weiter an eine Infektion mit dem Zytomegalie- oder Herpesvirus zu denken.

Ist trotz der Anamnese und der Bestimmung der Laborparameter, einem endoskopischen Befund und einer weiterführenden Bildgebung keine Differenzierung zwischen einer CU und einem MC möglich, so kann die Bestimmung von Autoantikörpern (siehe Tab. 2) im Serum des Patienten hilfreich sein. Das Problem dieser Autoantikörperbestimmung ist der hohe Aufwand sowie die Unspezifität, so dass sie besonderer Indikationsstellung vorbehalten bleibt. Bestimmt werden unter anderem Antikörper gegen neutrophile Granulozyten (perinukleäre, antineutrophile zytoplasmatische Antikörper, pANCA), Antikörper gegen intestinale Becherzellen, gegen *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) und Antikörper gegen Pankreasazinuszellen (PAB). Weitere Antikörper, die im Zusammenhang mit einer CU stehen könnten, sind Antikörper gegen *E. coli* (*E. coli* outer Membran Porin C, OmpC), gegen das Flagellin-Antigen (Cbir1) und gegen ein Protein von *Pseudomonas fluorescens* (Anti-12) (Emmrich, 2008).

| Autoantikörper  | CU      | MC      | Kontrollen |
|---|---------|---------|------------|
| Antikörper gegen neutrophile Granulozyten (pANCA)         | 50-75 % | 10-20 % | 0-53 %     |
| Antikörper gegen Zellmembranen von Hefen (ASCA)           | 10-15 % | 40-75 % | 0-6 %      |
| Antikörper gegen <i>E. coli</i> (OmpC)                    | 0-5 %   | 40-50 % | 0-5 %      |
| Antikörper gegen <i>Pseudomonas fluorescens</i> (Anti-12) | 0-5 %   | 50-60 % | 0-5 %      |
| Antiflagellin (Anti-Cbir1)                                | 5-10 %  | 50 %    | 5-15 %     |

Tab. 2: Autoantikörper bei CED (Emmrich, 2008)

### 1.6.2 Endoskopie

Die Diagnose einer CU beruht im Wesentlichen auf dem endoskopischen Befund, zusammen mit dem histologischen Bild. Aus der Konstellation von Anamnese, klinischer Untersuchung, Endoskopie und gegebenenfalls weiterführender Diagnostik kann eine CU jedoch mit einer Wahrscheinlichkeit von 80-90 % diagnostiziert werden (Hoffmann, 2008).

Zur initialen invasiven Diagnostik bei der CU reicht in den meisten Fällen bereits eine Rektosigmoideoskopie aus. Ist dies nicht der Fall, so wird zusätzlich eine Koloskopie angestrebt. In einigen wenigen Fällen, in denen ein MC nicht zuverlässig ausgeschlossen werden kann, sind zusätzlich eine Ileokoloskopie, eine Ösophagogastroduodenoskopie und eine Untersuchung des Dünndarms notwendig (Fellermann und Fleig, 2009).

Die normale Kolonmukosa zeichnet sich durch eine feine, glatte, spiegelnde Oberfläche aus, durch die die Gefäßzeichnung als ein feines Geflecht gut zu erkennen und abgrenzbar ist. Weiter proximal, bereits im Ileum, sieht man eine granulierte Oberfläche (Hoffmann, 2009).

Die Endoskopie bei der CU zeigt in den meisten Fällen charakteristische Schleimhautveränderungen (siehe Tab. 3). Zu Beginn einer CU bestehen ein Erythem, ein Schleimhautödem und eine Kontaktvulnerabilität. Die Gefäßzeichnung wird verwaschen dargestellt. Mit zunehmender Schwere der Entzündung treten Ulzerationen auf, die Hinweise auf die Schwere der Erkrankung oder eines Schubes geben können. Die endoskopische Diagnostik korreliert häufig stark mit dem Schweregrad und der Aktivität der Erkrankung (Stange, 2008).

Die Entzündung ist in der Regel im Rektum am ausgeprägtesten und breitet sich kontinuierlich schlauchförmig nach proximal bis zu einer meist scharfen Demarkationslinie unterhalb der Ileozökalklappe aus.

| CU                                       | MC   |
|--|--|
| <b>Aktive Entzündung</b>                 |  |
| <b>Rektumbefall (95 %)</b>               | <b>Rektum oft ausgespart</b>                   |
| <b>Diffuses Erythem</b>                  | <b>Exzentrische, asymmetrische Entzündung</b>  |
| <b>Kontinuierliche Entzündung</b>        | <b>Segmentale Entzündung</b>                   |
| <b>Mukosagranularität</b>                | <b>Aphthen/Ulzera</b>                          |
| <b>Kontaktblutung, leichte Blutung</b>   | <b>Lineare, längsgestreckte Ulzera</b>         |
| <b>Ulzera in entzündeter Schleimhaut</b> | <b>Ulzera in normaler Umgebungsschleimhaut</b> |
|  | <b>Kopfsteinpflasteraspekt</b>                 |
|  | <b>Fisteln</b>                                 |
| <b>Remission</b>                         |  |
| <b>Fehlende Haustrierung</b>             | <b>Narbige Verziehungen</b>                    |
| <b>Pseudopolypen</b>                     | <b>Wenige Pseudopolypen</b>                    |
| <b>Eingeengtes Lumen</b>                 | <b>Strikturen, Stenosen</b>                    |
| <b>Schleimhautbrücken</b>                |  |

Tab. 3: Endoskopische Differentialdiagnose MC/CU (Hoffmann, 2009)



In der Phase der Remission können oben genannte Schleimhautcharakteristika völlig fehlen oder so gering ausgeprägt sein, dass sie nicht als eine CU zu deuten sind (Hoffmann, 2009).

### 1.6.3 Aktivitätsbeurteilung anhand klinischer Indizes

Es sind verschiedene Aktivitätsindizes entwickelt worden, um die Krankheitsaktivität und den Verlauf einer CU objektiv besser beurteilen und vergleichen zu können. Für die CU gibt es zwei gebräuchliche Indizes, den Index nach Truelove und Witts sowie den Index nach Rachmilewitz.

Der Truelove-Witts-Index (siehe Tab. 4) ist eine qualitative Aktivitätsbeurteilung, die 1955 von Truelove und Witts vorgeschlagen wurde (Truelove und Witts, 1955). Der Index bezieht sowohl klinische Symptome wie Stuhlfrequenz, Blutauflagerungen und Körpertemperatur als auch Laborparameter ein und erlaubt eine klare Abgrenzung einer schweren Kolitis. Patienten hingegen mit einem milden Verlauf oder geringer Aktivität können nicht mit dem oben genannten Index differenziert werden. Der Index ermöglicht eine Einschätzung der Krankheitsschwere, kann jedoch das Ansprechen einer Therapie in Form einer klinischen Studie nicht beurteilen (D’Heans et al., 2007).

| Truelove/Witts-Index |               |  |               |
|----------------------|---------------|--|---------------|
| Kategorie            | I             | II   | III           |
| Stuhlfrequenz/d      | <5            | 5  | >5            |
| Blut im Stuhl        | wenig         | mäßig  | deutlich      |
| Fieber - abends      | kein          | 37-37,5°C  | >37,5°C       |
| Fieber - 2 von 4 d   | kein          | 37-37,7°C  | >37,7°C       |
| Tachykardie          | keine         | 80-90/min  | >90/min       |
| Anämie               | >89% der Norm | 89-76% der Norm  | <76% der Norm |
| Blutsenkung          | <31 mm        |  | >30 mm        |
| leicht               |               | kein Kriterium aus II oder III                               |               |
| mäßig                |               | mindestens ein Kriterium II, kein Kriterium III              |               |
| schwer               |               | Stuhlfrequenz >5/d und mindestens ein weiteres Kriterium III |               |

Tab. 4: *Truelove-Witts-Index* (Truelove/Witts, 1955)

Zur Verlaufsbeurteilung der CU gibt es einen zweiten wichtigen Index, den 1989 nach Herrn Rachmilewitz benannten Index (siehe Tab. 5). Neben einem klinischen Aktivitätsindex beinhaltet dieser außerdem einen endoskopischen Index (Rachmilewitz, 1989). Der Rachmilewitz-Index ist zur Beurteilung therapeutischer Studien geeignet.

Gemessen wird die Schwere der Erkrankung anhand einer Punkteskala von 0 bis 29.

|   |  | CAI                            | Score        |
|---|--|--------------------------------|--------------|
| 1 | Anzahl der Stühle pro Woche                                    | < 18                           | 0            |
|   |  | 18-35                          | 1            |
|   |  | 36-60                          | 2            |
|   |  | > 60                           | 3            |
| 2 | Blut im Stuhl  | keines                         | 0            |
|   |  | wenig                          | 2            |
|   |  | viel                           | 4            |
| 3 | Allgemeine Beurteilung des Patienten                           | gut                            | 0            |
|   |  | durchschnittlich               | 1            |
|   |  | schlecht                       | 2            |
|   |  | sehr schlecht                  | 3            |
| 4 | Bauchschmerzen/Krämpfe   | keine                          | 0            |
|   |  | leichte                        | 1            |
|   |  | mäßige                         | 2            |
|   |  | schwere                        | 3            |
| 5 | Körpertemperatur (kolitisbedingt)                              | < 38 °C                        | 0            |
|   |  | > 38 °C                        | 3            |
| 6 | Extraintestinale Manifestationen                               | Iritis                         | 3            |
|   |  | Erythema nodosum               | 3            |
|   |  | Arthritis                      | 3            |
| 7 | Laborbefunde   | BSG > 50 mm in der 1. Stunde   | 1            |
|   |  | BSG > 100 mm in der 1. Stunde  | 2            |
|   |  | Hb < 100 g/l                   | 4            |
|   |  | <b>Endoskopischer Index</b>    | <b>Score</b> |
| 1 | reflektiertes Licht durch Schleimhaut                          | nein                           | 0            |
|   |  | ja                             | 2            |
| 2 | Gefäßmuster  | normal                         | 0            |
|   |  | verändert, reduziert           | 1            |
|   |  | komplett verschwunden          | 2            |
| 3 | Verletzlichkeit der Schleimhaut                                | keine                          | 0            |
|   |  | leicht erhöht (Kontaktblutung) | 2            |
|   |  | stark erhöht (Spontanblutung)  | 4            |
| 4 | Mukosaschädigung (Schleim, Fibrin, Exsudat, Erosionen, Ulzera) | keine                          | 0            |
|   |  | leicht                         | 2            |
|   |  | stark                          | 4            |

Tab. 5: *Rachmilewitz-Index* (Rachmilewitz, 1998)

### 1.7. Extraintestinale Manifestationen

Systemerkrankungen wie die CU können neben dem Gastrointestinaltrakt auch andere Organe befallen, die der Diagnosestellung der CU vorausgehen können, während der CU auftreten oder erst nach Entfernung des betroffenen Darmabschnittes erste

Symptome aufweisen können. Zu den häufigsten extraintestinalen Manifestationen (EIM) zählen Arthralgien, Fieber, Hautveränderungen und Appetitlosigkeit sowie Ophthalmopathien (Feuerbach und Schölmerich, 2000). Die Gelenkbeteiligung stellt die häufigste extraintestinale Manifestation der CU dar. Es wird zwischen dem Befall des Achsenskeletts und dem peripheren Gelenkbefall, der meist in Form von Arthralgien imponiert, unterschieden (Reinshagen und Fölsch, 2004).

Arthritiden bei Patienten mit einer CU werden im Rahmen der HLA-B27-assoziierten seronegativen Spondylarthropathien klassifiziert. Eine ankylosierende Spondylitis wird bei 1-26 % (Orchard et al., 1998; Bernstein et al., 2001; Scarpa et al., 1992), eine Sakroiliitis bei bis zu 24 % der Patienten gefunden (de Vlam et al., 2000). Eine Beteiligung peripherer Gelenke tritt bei bis zu 11 % der Patienten auf (Palm et al., 2001) und äußert sich meist als wandernder Befall großer Gelenke der unteren Extremitäten. Es können mit der klinischen Aktivität der CU assoziierte und nicht schubassoziierte Verläufe unterschieden werden (Orchard et al., 1998). Eine Enthesiopathie tritt bei 4 % der Patienten auf (Vlam de et al., 2000).

Zu den typischen Hautmanifestationen bei der CU zählen das Erythema nodosum mit einer Häufigkeit von 14-19 % und das Pyoderma gangraenosum, welches bedeutend seltener auftritt (1-2 %) (Reinshagen und Fölsch, 2004). Die genannten Hautmanifestationen treten meist in einem akuten Schub der CU auf. Die Augen des Patienten können in Form einer Uveitis oder Irititis befallen sein (Duchmann, 2009). Die Prävalenz dieser Augenmanifestationen schwankt zwischen 1,4 bis 4 %, wobei die Prävalenz in der Literatur uneinheitlich erscheint (Christodoulou et al., 2002).

#### 1.7.1 Mit einer Colitis ulcerosa assoziierte Erkrankungen

Neben den oben erwähnten gut definierten EIM bei der CU gibt es noch zusätzlich weniger gut definierte, kasuistisch belegte, EIM im Bereich der Lunge, des Herzens, des Pankreas und der Nieren sowie neurologische Manifestationen. Außerdem ist bekannt, dass bei Patienten, die an einer CU leiden, häufiger mit Gallen- und Nierensteinen sowie Störungen im Gerinnungssystem in Form von thromboembolischen Komplikationen zu rechnen ist (Reinshagen und Fölsch, 2004). Eine gehäuft auftretende Erkrankung bei bekannter CU ist die Primär Sklerosierende Cholangitis (PSC), die das bereits erhöhte Risiko für ein Karzinom bei Patienten mit einer CU noch einmal steigert. 2,5 bis 11 % der Patienten mit einer CU leiden gleichzeitig unter einer PSC, wobei 50 bis 75 % der Patienten mit einer PSC auch eine CU aufweisen (Lichtenstein, 1999).

Die Komplikationsrate wird weiterhin erhöht durch Manifestation einer sekundären Osteoporose, zwischen 7 und 18 % bei Patienten mit einer CU, häufig ausgelöst durch die notwendigen hohen Steroiddosen, sowie durch eine Osteopenie, an der 34 bis 67 % der Patienten leiden. Das Frakturrisiko ist gegenüber der Bevölkerung um das 1,4-fache erhöht (Bernstein et al., 2003).

## 1.8 Komplikationen

Schwere Verläufe der CU können zu weiteren Komplikationen führen. Im Vordergrund stehen hier eine massive Blutung, ein toxisches Megakolon und die CU als Risikofaktor für die Entstehung eines kolorektalen Karzinoms.

Eine massive Blutung tritt bei der CU in seltenen Fällen (1-2 %) auf und ist ein Grund zur notfallmäßigen Operation. Meist besteht die Gefahr einer solchen Blutung nicht initial bei Auftreten der CU, sondern nach zunehmender Ausbreitung und Schwere der Erkrankung (Brüning und Stange, 2009).

Eine Erweiterung des Colon transversum auf >6 cm Durchmesser unter Verlust der Haustrierung wird als toxisches Megakolon bezeichnet. Dieses tritt bei ca. 5 % der Patienten mit einer Pankolitis im Rahmen eines schweren Schubes auf. Die Symptome eines toxischen Megakolons sind teilweise unspezifisch wie Zeichen eines Subilieus, verminderte Darmgeräusche oder auch ausgeprägtem Krankheitsgefühl, so dass die Diagnose, insbesondere unter der Therapie mit Steroiden, häufig verkannt wird und es zu einer Perforation des Kolons kommen kann (Brüning, 2009).

Durch eine CU steigt das Risiko an einem kolorektalen Karzinom zu erkranken. Zur Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines kolorektalen Karzinoms macht die Literatur verschiedene Angaben. Eine Studie mit 2672 an CU erkrankten Patienten aus Winnipeg belegt, dass das Risiko an einem kolorektalen Karzinom zu erkranken für Patienten mit CU um das 2,75-fache erhöht ist. Berücksichtigt wurden neben dem Alter der Patienten, das Geschlecht und der Wohnort (Bernstein et al., 2001). Eine andere Studie, durchgeführt an 40547 Patienten, belegt, dass das kolorektale Karzinom eine ähnliche Pathohistologie aufweist wie das kolorektale Karzinom der Allgemeinbevölkerung, meist hervorgehend aus einem Adenom, dies jedoch im Durchschnitt bis zu 20 Jahre früher auftritt (Laukoetter et al., 2011).

Wichtig für das Risiko, ein kolorektales Karzinom unter einer CU zu erleiden, ist unter anderem die Ausdehnung der Entzündung im Kolon, die Dauer der Erkrankung, das Vorhandensein einer „Backwash“-Ileitis, die Schwere der Entzündung und das Alter bei

Erkrankungsbeginn sowie die familiäre Kolonkarzinomdisposition und die Anlage einer ileoanal Pouchanlage (Klump, 2009).

Patienten, die an einer PSC assoziiert mit einer CU leiden, haben ein 5-fach erhöhtes Risiko ein insbesondere rechtsseitiges kolorektales Karzinom zu entwickeln (Soetikno et al., 2002; Claessen et al., 2009). Um dieses Risiko zu minimieren bzw. ein Karzinom in einem frühen Stadium zu diagnostizieren, werden ab dem achten Krankheitsjahr bei ausgedehnter CU und ab dem 15. Krankheitsjahr bei distaler und linksseitiger CU nach Erstmanifestation ein- bis zweijährliche Überwachungskoloskopien durchgeführt (Dignass et al., 2011). Besteht zusätzlich zur CU eine PSC wird ab dem Zeitpunkt der Diagnosestellung der PSC eine jährliche Kontrollkoloskopie angestrebt. Auch nach subtotaler Kolektomie wird in oben genannten Abständen eine Koloskopie empfohlen. Bei einer Überwachungskoloskopie werden alle zehn Zentimeter mindestens vier Biopsien sowohl ungezielt als auch gezielt aus suspekten Arealen entnommen (Rubin et al., 2007).

## 1.9 Therapie der Colitis ulcerosa

Die Therapie der CU richtet sich nach den Empfehlungen der aktuellen Leitlinie der DGVS. Wichtige Aspekte bei der Therapieplanung sind das Befallsmuster, die aktuelle klinische Situation, die Krankheitsaktivität und der Verlauf. Hinzu kommt das Ansprechen auf bestimmte Medikamente und Besonderheiten hinsichtlich EIM sowie die Berücksichtigung anderer relevanter Begleiterkrankungen, so dass eine individuelle Therapieplanung bei jedem Patienten erfolgt (Hoffmann, 2009). Das primäre Ziel ist es, die Lebensqualität des Patienten in Form einer Remissionsinduktion und eines Remissionserhalts durch eine möglichst konservative Therapie zu steigern.

### 1.9.1 Medikamentöse Therapie bei Colitis ulcerosa

Bis heute gibt es keine konservative Kausaltherapie, so dass die Behandlung der Entzündungsreaktion im Vordergrund steht. Standard in der Behandlung sind daher Aminosalizylate und Immunsuppressiva wie Glukokortikoide und Azathioprin (AZA). Andere Immunsuppressiva wie Ciclosporin A und Tacrolimus oder Immunmodulatoren wie Infliximab sind therapieresistenten Patienten vorbehalten und werden folgend näher beschrieben.

#### Glukokortikoide

Glukokortikoide gehören in Abhängigkeit von dem Befallsmuster, der Lokalisation und der Schwere der Erkrankung zur ersten Wahl bei einem akuten Schub der CU. Es wird

unterschieden zwischen einer systemischen Therapie mit Prednisolon im akuten Schub oder bei ausgedehntem Befall des Kolons sowie einer lokalen Therapie mit Budesonid oder Hydrocortison beispielsweise bei einer Proktitis oder Linksseitenkolitis (Stichtenoth, 2009).

Alle Glukokortikoide binden an den spezifischen Glukokortikoidrezeptor, der in allen Zellen des Organismus in inaktiver Form im Zytosol der Zellen an das Hitzeschockprotein 90 (HSP 90) gebunden ist. Dementsprechend weisen die Glukokortikoide eine große Anzahl an erwünschten Wirkungen auf, im gleichen Maße jedoch auch an unerwünschten Wirkungen. Durch Dimerisierung und Dissoziation von diesem Protein gelangt der Rezeptor-Glukokortikoid-Komplex in den Zellkern und bindet an die DNA. Dadurch wird die Transkriptionsrate von bestimmten Proteinen verändert, d.h. Proteine können aktiviert oder deaktiviert werden. Auf die Deaktivierung von Proteinen beruht der Wirkmechanismus der antiphlogistischen, antiallergischen und immunsuppressiven Wirkung (Kaefer und Resch, 2005).

Glukokortikoide sind die wirksamsten antiphlogistischen Wirkstoffe, die heute verfügbar sind. In aktivierten Makrophagen wird die Synthese von Zytokinen wie IL-1 oder TNF- $\alpha$  deaktiviert. Ebenso wird die Synthese von degradierenden Enzymen vermindert. Neben der Hemmung von IL-1 und Interferon- $\gamma$  (INF- $\gamma$ ) wird auch die Cyclooxygenase-2 unterdrückt. Dadurch wird die Synthese von Prostaglandinen vermindert. Außerdem wird die Phospholipase A<sub>2</sub> (PLA<sub>2</sub>) gehemmt, die die Freisetzung von Arachidonsäure, dem Ausgangssubstrat der Prostaglandine und Leukotriene, katalysiert (Kaefer und Resch, 2005).

Aufgrund der Tatsache, dass die Glukokortikoidrezeptoren in allen Zellen des Organismus vorkommen, kann die Ausprägung der unerwünschten Wirkungen nur wenig beeinflusst werden. Um diese unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) möglichst gering zu halten, wird bei einer lokal zugänglichen Form, Proktitis und Linksseitenkolitis, eine Lokalthherapie mit Budesonid als Schaumanwendung vorgezogen (Friend, 1998). Es gelangt trotz vollständiger Resorption nur zu 10 % in den systemischen Kreislauf, da es eine besonders hohe präsystemische Elimination hat (Hoffmann et al., 2004). Als weitere lokale Arzneimittel finden Betamethason und Hydrocortison Anwendung in der Therapie der CU.

In schweren Verläufen sowie beim akuten Schub oder einer Pankolitis ist eine systemische Glukokortikoidtherapie oral oder auch intravenös (i.v.) angezeigt. Zum Einsatz kommen Glukokortikoide wie Prednisolon oder dessen Vorläufersubstanzen

Prednison und Methylprednisolon. Alle drei Substanzen werden schnell und vollständig auch enteral resorbiert. Nach Glukuronidierung und Sulfatierung in der Leber werden die Metabolite renal eliminiert. Es wird die kleinstmögliche Dosis gewählt werden, wobei die Schwellendosis von 7,5 mg/d Berücksichtigung finden sollte. Die Dosis muss bereits nach einer Therapiedauer von mehr als vier Tagen ausschleichend reduziert werden (Stichtenoth, 2009).

#### Infliximab (Remicade®)

Infliximab (IFX) gehört zur Gruppe der spezifischen Zytokininhibitoren. Als chimärer humanisierter IgG-Antikörper bindet es mit hoher Spezifität sowohl sezernierten als auch membranständigen TNF- $\alpha$  und blockiert die Funktion des Zytokins. Durch die Bindung von sezerniertem, löslichem TNF- $\alpha$  wird dieser neutralisiert und die Aktivierung von Immunzellen verhindert (Tracey et al., 2008). IFX kann über sogenanntes reverse signaling durch membrangebundenen TNF- $\alpha$  bei Monozyten und Lymphozyten zur Apoptose führen und die Zytokinsekretion hemmen (Tracey et al., 2008; Lügering et al., 2001). IFX wurde 1998 in Amerika und 2006 in Deutschland für die Behandlung besonders schwerer Colitis-Erkrankungen zugelassen und wird initial zum Zeitpunkt Null, nach zwei und sechs Wochen intravenös appliziert, danach im Intervall von vier bzw. acht Wochen. Zur Remissionsinduktion wird meist eine Dosis in Höhe von 5 mg/kgKG verabreicht, wobei eine einmalige Wiederholung der Gabe bereits nach zwei und sechs Wochen erfolgen kann, um eine Remission zu induzieren. Unterschieden wird danach zwischen einer Remissionserhaltung, bei der die Gabe als sogenannte Wiederholungstherapie von einer weiteren IFX-Dosis nach Auftreten von Symptomen erfolgt und einer Erhaltungstherapie, die regulär alle acht Wochen erfolgt, wobei eine individuelle Anpassung des Intervalls möglich ist (Rutgeerts et al., 2004; Hanauer et al., 2002; Sands et al., 2004).

Die Anzahl der notwendigen Behandlungen einer IFX-Therapie liegt bei vier, eine einmalige Gabe von IFX nach vier Wochen führt bei etwa einem Drittel der Patienten zu einer Remission (Akobeng und Zachos, 2004). Laut Literatur können etwa 20 % der Patienten, die mit IFX behandelt wurden, über ein Jahr in Remission gehalten werden. Bei pädiatrischen Patienten erweist sich die IFX-Therapie als etwas wirksamer (Hyams et al., 2007).

Die häufigste Nebenwirkung einer IFX-Infusion ist die akute oder verzögerte Infusionsreaktion. Bei der akuten Reaktion handelt es sich um eine Reaktion ähnlich einer Anaphylaxie, die nicht IgE-vermittelt zu sein scheint. Sie tritt entweder sofort oder

innerhalb von 24 Stunden nach der Infusion auf. Bei der verzögerten Reaktion handelt es sich um eine Reaktion, die innerhalb von 48 Stunden nach der Infusion auftritt und einer Serumkrankheit ähnelt. Sie tritt häufig bei Patienten auf, die Antikörper gegen IFX bilden (Cheifetz et al., 2003). Um diese Antikörperbildung möglichst zu minimieren, sollten die Infusionen in ausreichend großen und möglichst unregelmäßigen Abständen appliziert werden (Cheifetz et al., 2003).

Die bedeutsamste Nebenwirkung der IFX-Therapie ist die Gefahr schwerwiegender Infektionen. Eine aktive Tuberkulose sowie schwere Infektionen wie Sepsis, Abszesse oder opportunistische Infektionen stellen eine absolute Kontraindikation der IFX-Therapie dar. Bei leichteren oder häufig rezidivierenden Infekten muss der Nutzen der Therapie genau abgewogen werden. Ob es unter einer IFX-Therapie vermehrt zu Neoplasien kommt, ist derzeit noch nicht bekannt. Es gibt Studien, die das gehäufte Auftreten von hepatosplenischen T-Zelllymphomen beschreiben, die besonders im Zusammenhang mit IFX in Kombination mit Thioguaniden auftreten (Rosh et al., 2007). Auch bei einer Herzinsuffizienz ist Vorsicht geboten bei der Verabreichung von IFX. Diese kann sich unter der Therapie akut verschlechtern, so dass eine schwere Herzinsuffizienz (NYHA III und IV) eine Kontraindikation der IFX-Therapie darstellt. Neben der toxischen Leberschädigung können unter IFX Autoimmunphänomene wie Anti-dsDNS-Antikörper, ein Lupus, Vaskulitiden oder demyelinisierende Erkrankungen auftreten (Preiß und Siegmund, 2009). Aufgrund dieser vielen und schweren unerwünschten Wirkungen müssen vor Beginn die Kontraindikationen und Risikofaktoren ausgeschlossen werden. Dazu sind eine gründliche Anamnese und klinische Untersuchung sowie ein Blutbild, Differentialblutbild, Bilirubin, Kreatinin, ANA, anti-dsDNS, HB<sub>s</sub>-Ag, anti HB<sub>c</sub>, anti HCV, anti-HIV sowie ein Röntgenbild des Thorax und der  $\gamma$ -Interferon-Test als serologischer Ausschluss einer latenten Tuberkulose notwendig. Nach acht bis zwölf Wochen werden die Untersuchungen wiederholt, hier ist insbesondere auf frische Infektionen zu achten (Preiß und Siegmund, 2009).

### Ciclosporin A

Ciclosporin A (CyA) ist ein Immunsuppressivum, das in die Untergruppe der Calcineurin-Inhibitoren einzuordnen ist. CyA ist ein wasserunlösliches zyklisches Peptid aus elf Aminosäuren, das von einem Pilz gebildet wird. Es hemmt mit hoher Selektivität die Bildung von Lymphokinen, die bei der Aktivierung von T-Lymphozyten induziert werden. Dazu gehört das IL-2, so dass die Expansion antigenspezifischer T-Lymphozyten unterbleibt. CyA bindet an einen zytosolischen Rezeptor, das Cycophilin.



Dieser Komplex aus CyA und Cyclophilin hemmt die Proteinphosphatase Calcineurin und blockiert die Signaltransduktion des Antigenrezeptors. Dadurch wird die Aktivierung einiger für die Induktion der Synthese von Zytokinen in T-Lymphozyten notwendiger Enzyme gehemmt. Klinisch werden vor allem zelluläre Immunreaktionen unterdrückt (Kaefer und Resch, 2005). CyA wird als off-label-use bei steroidrefraktärer CU eingesetzt (Herrlinger, 2002).

CyA weist eine sehr stark schwankende Bioverfügbarkeit auf. Aufgrund des P-450-Metabolismus in der Leber ist besonders bei oraler Applikation mit unterschiedlichen Blutspiegeln zu rechnen, so dass ein regelmäßiges therapeutisches Drugmonitoring angezeigt ist (Hoffmann, 2002). Die Dosis zur Immunsuppression bei CU beträgt 2-2,5 mg/kgKG/d i.v. über einen Zeitraum von etwa fünf bis sieben Tagen. Danach wird CyA über drei bis vier Monate per os (p.o.) verabreicht. Wird das Ziel der Remissionsinduktion verfolgt, so muss höher dosiert werden. Hier sind 4 mg/kgKG/d i.v. von Nutzen (Hoffmann, 2002). Aufgrund der bekannten Hepato- und Nephrotoxizität ist bei Patienten mit oben genannten bekannten Organleiden eine Dosisanpassung notwendig. Weitere unerwünschte Wirkungen sind Tremor, Hypertrichose und Hypertrophie der Gingiva. Bei Langzeittherapie kann es zum Bluthochdruck, Hyperlipidämie, Fettsucht und Diabetes mellitus kommen (Kaefer und Resch, 2005).

#### Tacrolimus (Prograf®)

Das Makrolid Tacrolimus, auch als FK506 bezeichnet, gehört ebenso wie das CyA zu den Calcineurin-Inhibitoren und wird aus Kulturen des Pilzes *Streptomyces tsukubaensis* gewonnen. Obwohl es dem CyA nicht strukturverwandt ist, weist das Tacrolimus sehr ähnliche Eigenschaften in der Wirkweise, der Hemmung von T-Lymphozyten, und somit der zellulären Immunreaktion auf. Es bindet an einen zytosolischen Rezeptor, der ebenfalls zu den Immunophilinen gehört, das FK binding protein-12 (FKBP-12). Der aus Tacrolimus und FKBP-12 gebildete Komplex unterbricht durch Anlagerung an Calcineurin die kalziumabhängige intrazelluläre Signaltransduktion (Yoshimura und Oka, 1990). Tacrolimus kommt als off-label-use bei steroidrefraktärer CU zum Einsatz (Fellermann et al., 2001).

Aufgrund der schwankenden oralen Bioverfügbarkeit ist beim Tacrolimus stets eine Blutspiegelkontrolle angezeigt. Der Metabolismus via P-450-Enzyme und eine Plasmaproteinbindung von bis zu 99 % lässt eine individuelle Dosierung vermuten. Initial wird mit einer Dosierung von 0,1-0,3 mg/kgKG/d, verteilt auf zwei Dosen, begonnen. Ist eine orale Gabe nicht möglich, kann Tacrolimus i.v. appliziert werden. Bei

einer Nieren- oder Leberfunktionsstörung muss die Tacrolimusdosis entsprechend angepasst werden. Im Vordergrund der Nebenwirkungen steht die Neurotoxizität, die sich in Form von Koordinationsstörungen, Verwirrtheit, Nervosität, Schwindelgefühl und Tremor sowie Parästhesien, depressive Verstimmungen, Lichtempfindlichkeit und Schlafstörungen äußert. Auch können Halluzinationen, Psychosen oder Krampfanfälle in den ersten Therapiewochen auftreten. Weitere UAW sind Anämie, Thrombozytopenie, Leukozytose, Elektrolytstörungen, Arthralgien und Juckreiz sowie Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe und Obstipation. Des Weiteren kann Tacrolimus schwere allergische Reaktion bis hin zum anaphylaktischen Schock oder dem Lyell-Syndrom und Vaskulitiden auslösen.

### 1.9.2 Operative Therapie der Colitis ulcerosa

Bei Versagen der konservativen Therapie und zur Abwendung von Komplikationen ist die einzig kurative Therapie der CU die chirurgische Resektion des gesamten Kolons und Rektums (Kolooproktomukosektomie). Eine Resektion des betroffenen Kolonabschnittes im Sinne einer Kolonteilresektion ist heute obsolet und bleibt Einzelindikationen bzw. Notfallsituationen vorbehalten. Begründet wird dies durch dysplastische Epithelveränderungen im Sinne einer Dysplasia Associated Lesion or Mass (DALM). Diese treten meist multifokal auf und können sowohl einem Karzinom benachbart anliegen als auch weit von diesem entfernt lokalisiert sein (Heuschen, 2009).

Die häufigste Operationsindikation stellt die konservativ refraktäre CU mit über 75 % dar (siehe Abb. 1). Es folgen das kolorektale Karzinom mit knapp unter 10 %, die toxische CU mit knapp unter 7 % sowie die Dysplasie mit knapp unter 6 % und die akute Perforation oder Blutung, die selten ist und in der Literatur mit etwa 2,5 % angegeben wird (Heuschen, 2009).

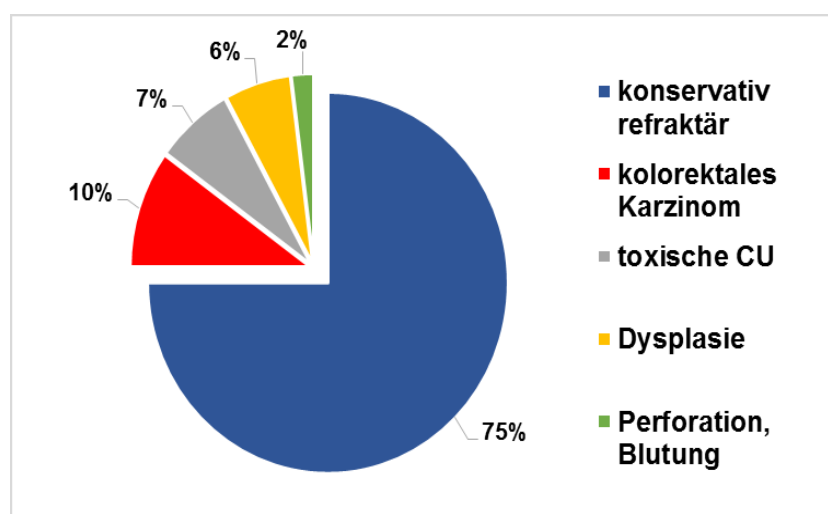


Abb. 1: Indikationen der operativen Therapie (Heuschen, 2009)

Als medikamentös-therapierefraktär wird eine CU bezeichnet, bei der sich die Symptome unter maximaler medikamentöser Therapie weiter verstärken oder

persistieren oder die Nebenwirkungen die Lebensqualität der Patienten signifikant beeinträchtigen und somit zum Absetzen der Therapie zwingen.

Das kolorektale Karzinom und auch die Dysplasie der Kolonschleimhaut stellen mit insgesamt etwa 16 % wichtige Indikationen zur operativen Therapie dar. In Abhängigkeit vom Kolonbefall und von der Erkrankungsdauer steigt das Entartungsrisiko nach zehn- bis 15-jährigem Verlauf der Erkrankung jährlich um etwa 0,5 bis 1 % an. Das kumulative Entartungsrisiko erreicht so in den verschiedenen Studien nach etwa 30 Krankheitsjahren 15 bis 40 % (Aylett, 1971; Lennard-Jones et al., 1990; Mir-Madjlessi et al., 1986; Solomon, 1998). Als Operation der Wahl gilt die 1978 durch A. Parks beschriebene restaurative Proktokolektomie mit ileoanaler Pouchanlage (Heuschen, 2009). Die natürliche Kontinenz bleibt mit dieser Methode weitestgehend erhalten. Die Sphinkterfunktion des Musculus ani externus regeneriert sich in der Regel innerhalb von vier bis sechs Monaten. Bis dahin kann es, besonders in der Nacht, zu einer leichten Stuhlinkontinenz kommen.

Dennoch muss für jeden Patienten eine individuelle Indikation gestellt und der optimale Operationszeitpunkt gewählt werden. Der optimale Zeitpunkt einer elektiven Operation bei Patienten mit einer therapierefraktären CU ist im Intervall eines akuten Schubes mit möglichst geringer Steroiddosis, um postoperativ lokal-entzündlichen Komplikationen vorzubeugen.

Notfälle der CU stellen absolute Operationsindikationen dar. Vor der Operation muss die CU hinreichend histologisch gesichert sein, da die Therapieoptionen des MC andere sind. Die Anlage eines ileoanal Pouches stellt heute die Standardoperation dar. Man unterscheidet zwischen dem J-, dem S- und dem W-Pouch. Die Ergebnisse dieser drei Varianten unterscheiden sich nicht wesentlich. Anstelle des von Parks beschriebenen S-Pouches hat sich in den letzten Jahren die Wahl des J-Pouches etabliert. Die Operationstechnik kann sowohl ein-, zwei- oder dreizeitig erfolgen. Das Vorgehen mit einem protektiven Loop-Ileostoma wird in der Literatur kontrovers diskutiert, sollte aber Vorrang erhalten, wenn nicht alle folgenden Voraussetzungen gegeben sind: der Sphinkter sollte präoperativ eine gute Funktion aufweisen, es sollten zum Zeitpunkt der operativen Therapie keine Immunsuppressiva eingenommen und möglichst auch nur eine geringe Steroiderhaltungsdosis appliziert werden sowie ein guter Allgemeinzustand des Patienten zu verzeichnen sein. Außerdem ist das einzeitige operative Vorgehen nur bei Ausschluss von perirektalen Fisteln und Ausschluss einer schweren Proktitis indiziert (Heuschen, 2008). Auch nach der operativen Therapie der CU können

zahlreiche mögliche postoperative Komplikationen auftreten. Zu diesen zählt vor allem die weiterhin erhöhte Stuhlfrequenz, drei Monate postoperativ bei 8,2/d, davon 1,4 nachts (Reese et al., 2007). 89 % der operierten Patienten weisen postoperativ eine Kontinenz auf, die anderen 11 % dagegen eine Stuhlinkontinenz. Des Weiteren treten insbesondere nach ileoanaler Pouchanlage sowie nach Proktokolektomie bei etwa 50 % der Patienten Früh- und Spätkomplikationen auf. 40 % davon sind spezielle Pouchkomplikationen in Form von lokal-entzündlichen Anastomosenproblemen wie Fisteln und Abszesse sowie einer Pouchitis. Dennoch konnte anhand verschiedener Scores, die versuchten die Lebensqualität nach einer Operation zu messen, LQ-Score nach Eypasch, Aktivitätsindex nach Pemberton und Funktions-Score nach Öresland, eine Besserung dieser postoperativ belegt werden (Heuschen et al., 2009).

## **2. Ziel und Aufgabenstellung**

Die genaue Ätiologie und Pathogenese der CU ist weitaus ungenauer in der Literatur beschrieben als die des MC. Dennoch konnten verschiedene Auslöser der CU identifiziert werden. Neben einer genetischen Disposition und Umwelteinflüssen verschiedenster Art spielen auch Risikofaktoren wie Viren, Antibiotika und Kontrazeptiva sowie die Hygiene eine Rolle in der Entstehung der CU. Weitere Ursachen für eine CU werden in der mikrobiellen Flora des Darmes und in einer Störung der intestinalen Barriere sowie im intestinalen Immunsystem gesehen. Bei der CU scheint insbesondere die spezifische T-Zelldifferenzierung eine Rolle zu spielen. Grundsätzlich stellt das intestinale Immunsystem in der Summe der zellulären und humoralen Komponenten des angeborenen und erworbenen Immunsystems eine Hyporeaktivität mit Dominanz der  $T_{H2}$ -Zellen dar. Kommt es aus bisher unerklärten Gründen zu einer Störung des Wechselspiels zwischen diesen Faktoren, resultiert daraus eine Hyperreaktivität des Immunsystems. Unter anderem ist auch eine Fehlregulation der dendritischen Zellen (DC) verantwortlich für die erhöhte T-Zellaktivität, da diese an der Differenzierung der T-Zellen beteiligt sind. Ein verlängerter Überlebenszyklus der DC bei Patienten mit einer CU ist bereits belegt. Dennoch kann diese Störung der Wechselwirkung auf der Ebene der T-Zellen nicht gänzlich als Auslöser der CU angesehen werden.

Durch die Hyperreaktivität des intestinalen Immunsystems kommt es zu einer vermehrten Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine wie IL-12, IL-17 und IL-23 sowie des TNF- $\alpha$ . Auf der anderen Seite kommt es zu einer verminderten Ausschüttung antiinflammatorischer Zytokine, IL-10 und TNF- $\beta$ , so dass eine Entzündung resultiert und weiter unterhalten wird (Holtmann und Neurath, 2009).

Patienten, die an einer CU leiden, werden standardisiert nach der S3-Leitlinie 2011 Colitis ulcerosa der DGVS behandelt. Bei etwa 20 % der Patienten kommt es im Laufe des Lebens zu einem schweren Schub, der mit systemischen Steroiden als Therapie der ersten Wahl behandelt werden muss. Bei etwa 30 % dieser Patienten bleibt die Steroidtherapie wirkungslos, so dass medikamentöse Alternativen zum Einsatz kommen. Mehrere Studien befassten sich bereits mit dem Nutzen und dem Risiko einer „Second-line-Therapie“ eines steroidrefraktären Verlaufs einer schweren CU. Gut untersucht ist der Nutzen des TNF- $\alpha$ -Antikörpers IFX. Auch die „Third-line-Therapie“ mit den Calcineurin-Inhibitoren CyA und Tacrolimus wurde bereits von mehreren Autoren

untersucht und mit den Ergebnissen der IFX-Therapie anhand kleiner Patientengruppen verglichen (Bruns et al., 2012). Bisher fehlt jedoch der direkte Vergleich dieser beiden als „Third-line-Therapie“ definierten Calcineurin-Inhibitoren CyA und Tacrolimus nach bereits erfolgloser Therapie mit IFX. Aufgrund der Risiko- und Nutzenabwägung sollte bei diesen Patienten immer an eine Operation als Therapieoption gedacht werden (Dignass et al., 2011).

Das Ziel dieser retrospektiven Analyse war es, über einen Zeitraum von 2004 bis 2011 die Effektivität und Verträglichkeit von CyA und Tacrolimus im Anschluss an eine nicht wirksame IFX-Therapie zu evaluieren.

Um diesen Vergleich qualitativ sowie quantitativ darstellen zu können, wurden die Remissionszeiten sowie die klinische Besserung und die Steroiddosis vor und während der Therapie mit CyA bzw. Tacrolimus statistisch ausgewertet und analysiert.

Daraus ergeben sich folgende Fragestellungen:

- Kann bei Patienten mit steroidrefraktärer chronisch aktiver Colitis ulcerosa mit der Behandlung durch Ciclosporin A eine klinische Besserung oder Remission erzielt werden, wenn Infliximab nicht wirkt?
- Kann bei Patienten mit steroidrefraktärer chronisch aktiver Colitis ulcerosa mit der Behandlung durch Tacrolimus (Prograf®) eine klinische Besserung oder Remission erzielt werden, wenn Infliximab nicht wirkt?
- Wie verhalten sich Ciclosporin A und Tacrolimus im Vergleich zueinander? Welches Arzneimittel induziert eine Remission bzw. erhält eine Remission?
- Welche Nebenwirkungen treten unter der Therapie mit Ciclosporin A und Tacrolimus auf?
- Kann die begleitende Steroiddosis durch die Therapie mit Ciclosporin A oder Tacrolimus reduziert werden?
- Bei wie vielen Patienten konnte eine Operation durch die genannten Arzneimittel verhindert bzw. verschoben werden?

### **3. Patienten und Methodik**

#### **3.1 Methodik**

Grundlage der retrospektiven Analyse waren die Patientenakten aus der gastroenterologischen Abteilung der Universitätsmedizin Rostock und Patientenakten aus einer gastroenterologischen Praxis in Stralsund. Mithilfe eines eigens erstellten Datenerhebungsbogens wurden die relevanten Daten aus den genannten Akten gesammelt und analysiert. Die Datenerhebung bezieht sich auf den Zeitraum vom Jahr 2004 bis zum Studienende im August 2011. In die Studie wurden 18 Patienten eingeschlossen, die regelmäßig in der gastroenterologischen Ambulanz der Universitätsmedizin Rostock oder in der genannten Praxis in Stralsund vorstellig wurden. Aufgrund der regelmäßigen Vorstellung der Patienten konnten mithilfe der Anamnese, der klinischen Untersuchung und Laborkontrollen, insbesondere des Hb und der BSG, die relevanten Parameter dokumentiert und daraus ein modifizierter Index nach Rachmilewitz berechnet werden. Anhand dieses Indexes ließ sich die Analyse der Wirkung der einzelnen Arzneimittel durch die erzielten Remissionszeiten objektiv vergleichen. Als Remission wurde ein Rachmilewitz-Index von kleiner oder gleich vier Punkten definiert. Weiterhin wurde die klinische Besserung des Patienten, die sowohl subjektiven als auch objektiven Charakter berücksichtigt sowie das kolektomiefreie Intervall beschrieben. Die klinische Besserung wurde in fünf Stufen eingeteilt:

- Stark:** < 5 Punkte, kein Blut im Stuhl, kein Fieber, keine Diarrhoe, keine EIM  
**Mittel:** < 7 Punkte, kein Blut im Stuhl, kein Fieber, < 3 Stuhlgänge/d, keine EIM  
**Mäßig:** < 9 Punkte, kein Blut im Stuhl, kein Fieber, < 5 Stuhlgänge/d, EIM  
**Schwach:** < 11 Punkte, kein Blut im Stuhl, kein Fieber, < 7 Stuhlgänge/d, subjektive Besserung laut Aussage des Patienten, keine EIM  
**Keine:** Beschwerden wie vor Therapiebeginn

Es sollte gezeigt werden, wie sich die Steroiddosierung unter der Therapie mit CyA oder Tacrolimus verhält. Die weitere Begleitmedikation wurde bei dieser Studie nicht berücksichtigt. Auch die Weiterführung der Therapie nach Studienende sowie das weitere Ansprechen der Therapie wurden als Remission gewertet. Teilweise wurde das Medikament nach Erhalt einer Remission, die länger als sechs Monate andauerte, ausgeschlichen und abgesetzt, was ebenfalls als Remissionsdauer zu werten ist.

Der Beobachtungszeitraum beginnt im Dezember 2004 und endet im August 2011. Ziel war es, einen möglichst langen Zeitraum zu beobachten, der jedoch nicht über zwei Jahre bei Einnahme eines jeden Medikaments hinausgeht. Um Patienten, die aus verschiedensten Gründen kürzer als zwei Jahre behandelt wurden, auch erfassen zu können, wurde die Effektivität der Therapie jeweils nach ein, drei, sechs und zwölf sowie nach 24 Monaten erfasst.

### 3.2 Patienten

Die 18 in die Analyse aufgenommenen Patienten litten an einer histologisch gesicherten CU. Als steroidrefraktär wurden diejenigen Patienten eingeordnet, die trotz einer mindestens siebentägigen hochdosierten Steroidtherapie weiterhin eine schwere Aktivität aufwiesen oder mindestens drei Tage oder länger hochdosiert Steroide einnahmen und insgesamt mehr als zehn Stuhlentleerungen am Tag und in der Nacht hatten. Patienten, die über einen längeren Zeitraum, definiert als mindestens 14 Tage, Steroide einnahmen und bei denen trotz der Therapie keine wesentliche klinische Besserung eintrat, wurden ebenfalls als steroidrefraktär eingestuft. Auch Patienten mit blutigem Stuhl wurden in die Studie aufgenommen und als steroidrefraktär eingestuft. Die DGVS definiert die Remission klinisch anhand der Kriterien Stuhlentleerungen, weniger als drei Stuhlentleerungen täglich, kein sichtbares Blut im Stuhl sowie die Abwesenheit von durch die CU verursachten intestinalen oder extraintestinalen Beschwerden (Dignass et al., 2011). Somit wurde die Definition der DGVS in dieser Analyse nicht gänzlich eingehalten, die klinische Besserung der Patienten jedoch berücksichtigt.

Die steroidrefraktären Patienten wurden zuerst mit dem TNF- $\alpha$ -Antikörper IFX behandelt. Erst nach unzureichendem Therapieerfolg mit IFX erfolgte eine Therapie mit CyA oder Tacrolimus. Neun Patienten erhielten im Anschluss an eine wirkungslose IFX-Therapie CyA, folgend als Therapiegruppe I bezeichnet, und neun Patienten erhielten Tacrolimus, folgend als Therapiegruppe II bezeichnet. Für die relevanten Merkmale wie das Geschlecht, das Rauchen, der durchschnittliche BMI, das durchschnittliche Alter der Patienten, das durchschnittliche Alter bei Beginn der CU sowie die Krankheits- und Therapiedauer konnten keine signifikanten Unterschiede in den gebildeten Therapiegruppen nachgewiesen werden ( $p>0,05$ ).

Als unzureichender oder wirkungsloser Therapieerfolg von IFX wurde ein Therapieversuch mit mindestens drei aufeinander folgenden Infusionen gewertet, die



keine Remission oder klinische Besserung erzielen konnten, oder die Therapie aufgrund UAW abgebrochen werden musste.

### 3.3 Statistik

Als induktive statistische Methode wurde mittels SPSS eine Multiple Regressionsanalyse durchgeführt. Die Faktoren Geschlecht, Alter, Größe und Gewicht, daraus resultierend der BMI, das Alter bei Beginn der Erkrankung und Operationen sowie die Dosierung der Steroide vor und während der Therapie mit den genannten Immunsuppressiva wurden zusammen mit dem Erfolg oder Misserfolg dargestellt. Anhand von Kreuztabellen und des Qui-Quadrat-Tests nach Pearson sowie des Likelihood-Quotienten und dem exakten Test nach Fisher wurden Tendenzen aufgezeigt und versucht, statistisch signifikante Unterschiede darzustellen. Um verschiedene Dosierungen von Medikamenten zu unterschiedlichen Zeitpunkten exakt auswerten zu können, wurde der Friedman-Test angewandt. Zeigte sich dort ein Unterschied, wurde die Überprüfung auf Signifikanz mithilfe des Wilcoxon-Tests durchgeführt.

## **4. Ergebnisse**

### **4.1 Charakterisierung der Patienten**

In die Studie konnten 18 Patienten aufgenommen werden, die die oben genannten Kriterien erfüllten. Der Beobachtungszeitraum umfasst den Zeitraum von Dezember 2004 bis August 2011. Die Patienten erhielten alle in einem definierten Zeitraum als erstes Medikament IFX (Range: 1-17 Monate; Median: 5 Monate). Bei Versagen der Therapie wurde CyA oder Tacrolimus verabreicht. Bei Ansprechen der Therapie und einer Remission von mindestens sechs Monaten wurde die Therapie abgesetzt. Die Remissionszeit konnte bis zum Studienende durch Wiedervorstellungen der Patienten in der gastroenterologischen Ambulanz oder in der gastroenterologischen Praxis nachvollzogen werden.

Von den 18 Patienten waren sieben Patienten männlich (38,9 %) und elf Patienten weiblich (61,1 %). Das durchschnittliche Alter betrug 40,1 Jahre. Das mittlere Alter bei der Erstdiagnose der CU betrug 28,6 Jahre.

Für die Beschreibung der Wirkung der einzelnen Medikamente ist ebenso die Zeit, die von der Erstdiagnose der CU bis zum Beginn der Therapie mit IFX, CyA oder Tacrolimus verging, relevant. Bevor die Patienten mit IFX behandelt wurden, vergingen im Mittel 8,2 Jahre (siehe Abb. 2). Das mittlere Alter bei Therapiebeginn mit IFX betrug 36,8 Jahre, bei Therapiebeginn mit CyA 41,6 Jahre. Bei Beginn der Therapie mit Tacrolimus betrug das mittlere Alter 34,7 Jahre. Von der Erstdiagnose der CU bis zum Beginn der Therapie mit CyA vergingen im Mittel 10,3 Jahre, mit Tacrolimus im Mittel 8,9 Jahre.

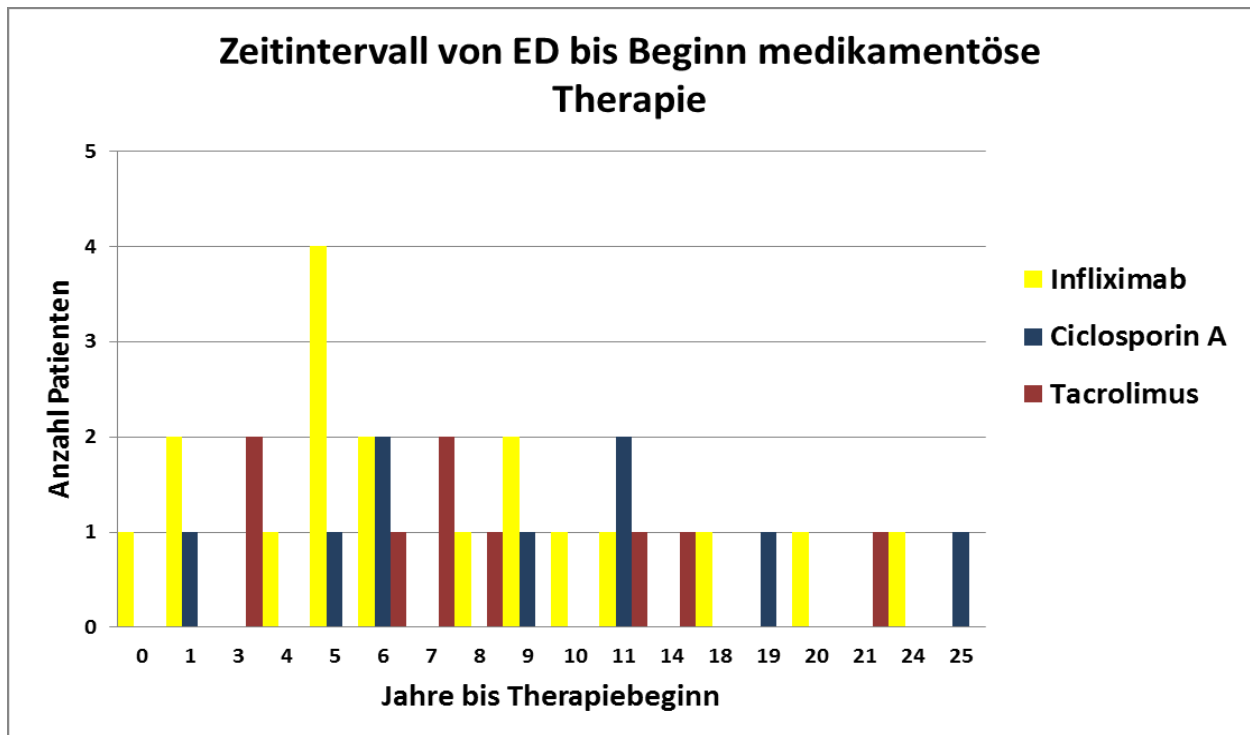


Abb.2: Zeitintervall von der ED der CU bis medikamentöser Therapiebeginn in Jahren

Zur Charakterisierung des Ernährungszustandes der Patienten wurde der Body-Maß-Index (BMI) erhoben. Dieser betrug im Mittel 24,5 (Range: 18,4 bis 32,1).

Das Befallsmuster unterteilt sich wie folgt bei den 18 Patienten: 15 der 18 Patienten (83,3 %) hatten eine Pancolitis ulcerosa, zwei Patienten (11,1 %) eine Linksseitenkolitis und ein Patient (5,6 %) eine auf das Rektum beschränkte Proctitis ulcerosa.

Bei der Berechnung des Rachmilewitz-Index wurden auch die EIM berücksichtigt. Obwohl die beobachteten Patienten alle an einer schweren Form der CU litten, gab es nur einen Patienten (5,6 %), der an einer EIM in Form einer Arthritis litt.

Zwölf Patienten waren Raucher (66,7 %), vier Patienten waren Nichtraucher (22,2 %) und weitere zwei Patienten (11,1 %) rauchten seit über zehn Jahren nicht mehr.

#### 4.2 Ergebnisse der medikamentösen Therapie

Die 18 beobachteten Patienten wurden nach Feststellung der Steroidrefraktärität zuerst mit IFX behandelt. Nach dem Absetzen der IFX-Therapie aufgrund von Wirkungsverlust oder Unverträglichkeit erhielten neun Patienten CyA, folgend als Therapiegruppe I bezeichnet, weiteren neun Patienten wurde Tacrolimus verabreicht, folgend als Therapiegruppe II bezeichnet.

#### 4.2.1 Ergebnisse der Therapie mit Infliximab

Jeder der 18 beobachteten Patienten erhielt eine Therapie mit IFX. Drei der 18 Patienten (16,7 %) wiesen im Mittel eine Remissionszeit von 1,6 Monaten auf (Range: 1-4 Monate). IFX wurde über einen Zeitraum von zwei bis 17 Monaten verabreicht, im Mittel über 6,5 Monate (siehe Abb. 3). Initial wurde eine Infusion mit 5 mg/kgKG zu den Zeitpunkten 0, 2 und 6 Wochen verabreicht. Die darauf folgenden Intervalle der Therapie vollzogen sich über vier Wochen. Bei Eintritt einer klinischen Besserung oder Remission wurde das Intervall auf acht Wochen verlängert. Die Dosierung erstreckt sich gewichtsabhängig von 150 mg bis zu 400 mg pro Infusion. Zusätzlich wurden vor jeder Infusion 100 mg Prednisolon i.v. verabreicht, um anaphylaktischen Reaktionen und Unverträglichkeiten vorzubeugen.

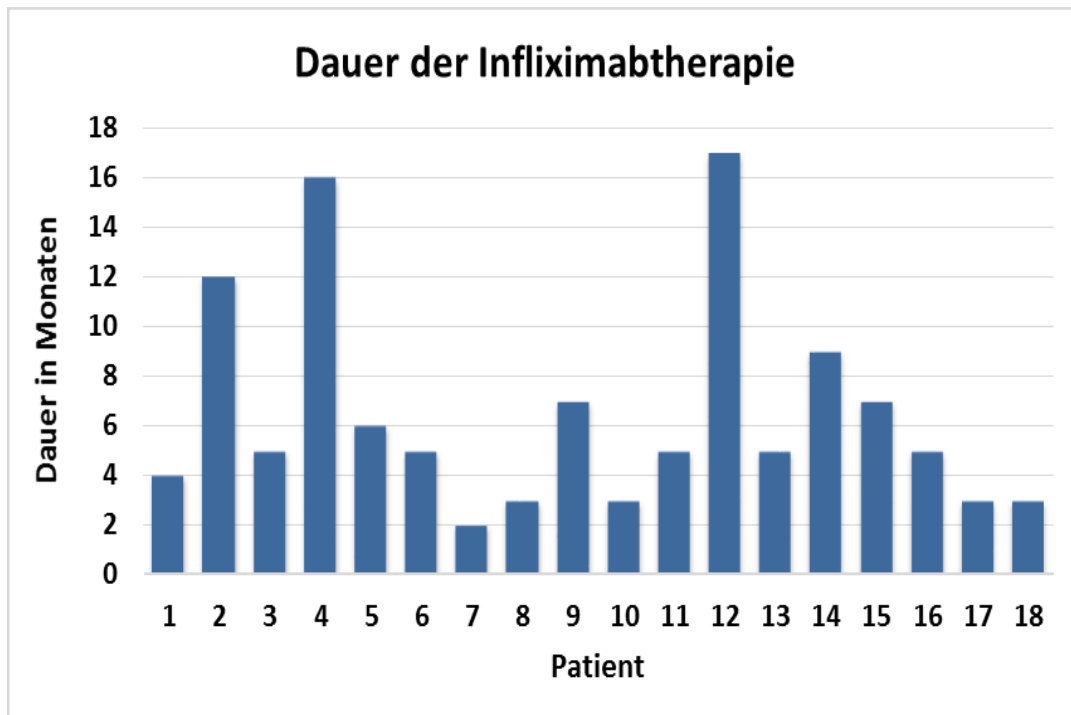


Abb. 3:  
Dauer der  
Therapie mit  
Infliximab in  
Monaten

Zusätzlich zu denen sich in Remission befindenden Patienten, konnte bei drei Patienten (16,7 %) eine starke klinische Besserung erhoben werden, eine mittlere klinische Besserung bei einem Patienten (5,6 %) und eine mäßige bei drei Patienten (16,7 %). Bei sechs der 18 Patienten (33,3 %) war keine oder eine schwache klinische Besserung zu beobachten (siehe Abb. 4).

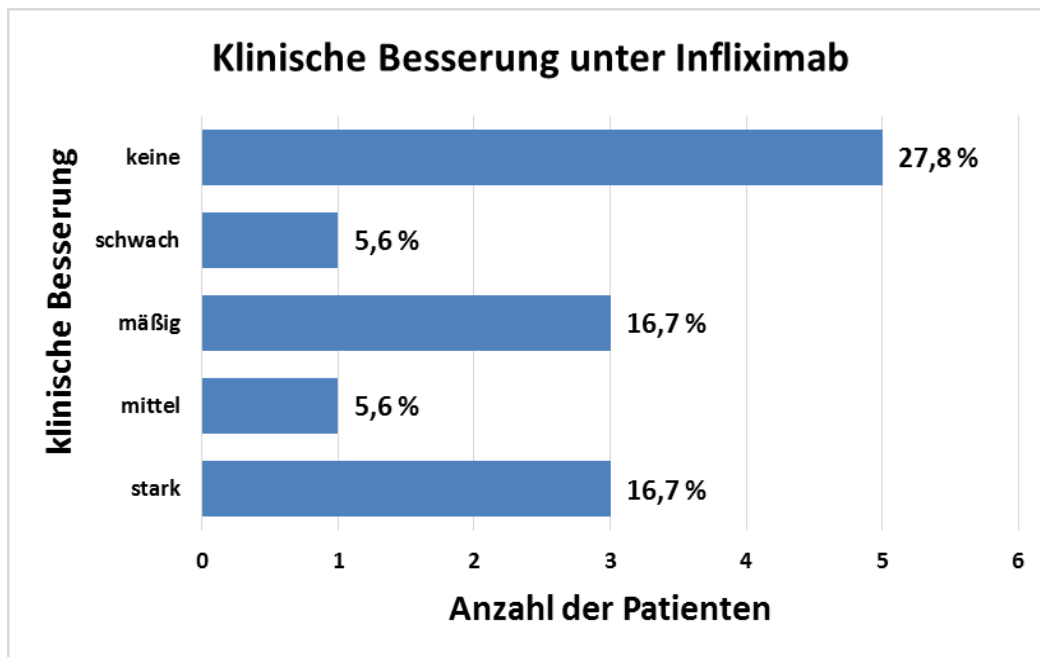


Abb. 4:  
Klinische  
Besserung  
unter der  
Therapie mit  
Infliximab

Aufgrund mangelnden Ansprechens der Therapie mit IFX im Verlauf musste diese bei 15 Patienten (83,3 %) nach weniger als einem Jahr abgesetzt werden (siehe Abb. 5).

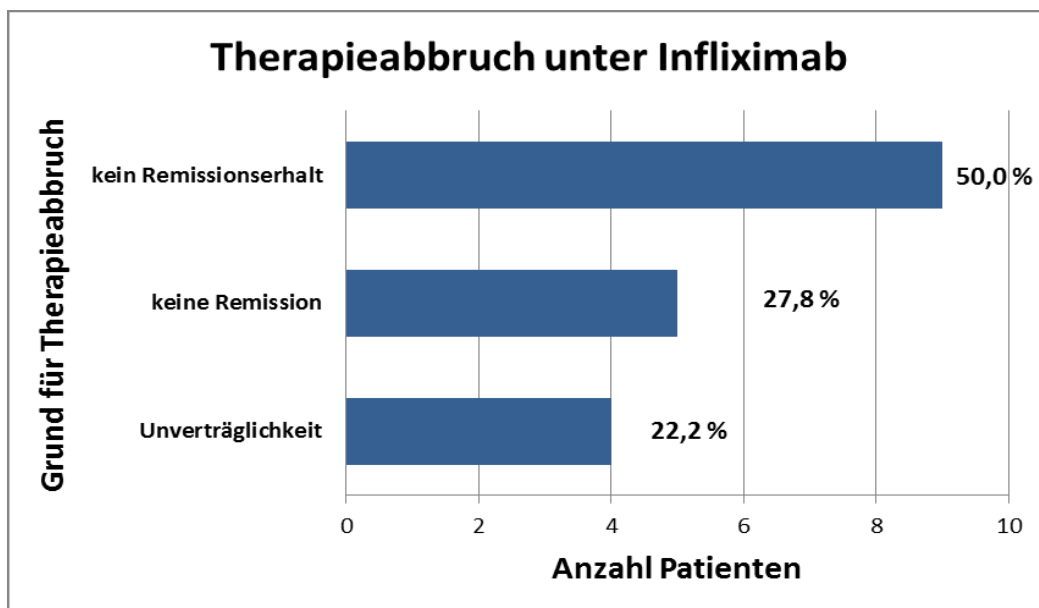


Abb. 5:  
Therapie-  
abbruch unter  
der Therapie  
mit Infliximab

Drei Patienten (16,7 %) konnten erfolgreich über ein Jahr hinaus mit IFX behandelt werden, bevor ein erneuter Schub der CU auftrat. Vier der 18 Patienten (22,2 %) wiesen eine Unverträglichkeit auf. Bei fünf Patienten (27,8 %) konnte nach einer sehr kurzen Remissionsinduktion keine Remission erhalten werden. Bei neun Patienten (50 %) kam es zu keiner Remissionsinduktion. Daraufhin erfolgte der Therapieabbruch.

#### 4.3 Vergleich der anschließenden Therapie mit Ciclosporin A und Tacrolimus

##### 4.3.1 Charakterisierung der Patientengruppen

Die weitere medikamentöse Therapie nach Absetzen der IFX-Therapie erfolgte bei jeweils neun Patienten mit CyA bzw. Tacrolimus (siehe Abb. 6). Beide Medikamente wurden hinsichtlich der klinischen Besserung, der Remissionszeiten und der begleitenden Steroiddosis, die vor und während der Therapie mit dem jeweiligen Medikament verabreicht wurden, verglichen.

Die Patienten der Therapiegruppe I und II unterschieden sich in den relevanten Merkmalen nicht signifikant (siehe Tab. 6).

| Merkmal                                | Therapiegruppe I | Therapiegruppe II | Signifikanzniveau |
|--|------------------|-------------------|-------------------|
| durchschnittliches Alter [in Jahren]   | 38,2             | 42                | n.s.              |
| Alter bei Beginn der CU [in Jahren]    | 41,6             | 34,7              | n.s.              |
| ED bis Beginn der Therapie [in Jahren] | 10,3             | 8,9               | n.s.              |
| Therapiedauer [in Monaten]             | 7,8              | 10,7              | n.s.              |
| Raucher                                | 6                | 6                 | n.s.              |
| BMI                                    | 23,6             | 27,2              | n.s.              |

Tab. 6: Signifikanzniveau der relevanten Merkmalen der Therapiegruppe I und II  
(n.s. = nicht signifikant ( $p > 0,05$ ))

Vier der neun Patienten, die im Anschluss an die Therapie mit IFX das Medikament CyA erhielten, waren weiblich (44,4 %) und fünf Patienten (55,6 %) männlich. Von den mit Tacrolimus behandelten Patienten waren drei der neun Patienten (33,3 %) männlich und sechs Patienten (66,7 %) weiblich.

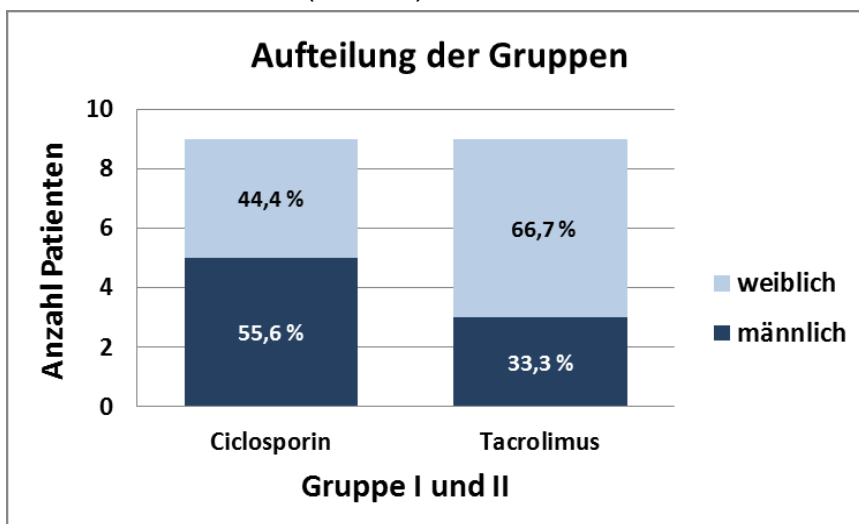


Abb. 6:  
Geschlechterverteilung der  
Therapie mit Ciclosporin A  
und Tacrolimus

#### 4.3.2 Applikationsdauer von Ciclosporin A und Tacrolimus

Der Behandlungszeitraum der mit CyA behandelten Patienten (Therapiegruppe I) erstreckte sich im Mittel über 7,8 Monate (Range: 2-24 Monate) (siehe Abb. 11). Dabei wurden Dosierungen zwischen 150 mg und 350 mg täglich eingesetzt, im Mittel 223 mg/d für jeden Patienten.

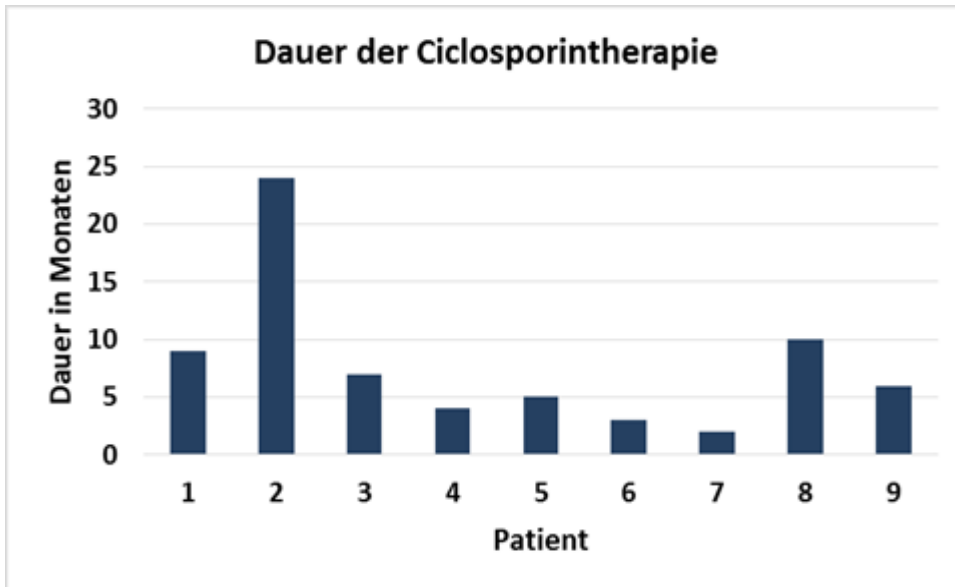


Abb. 7:  
Dauer der Therapie  
mit Ciclosporin A in  
Monaten

Die mittlere Einnahmedauer der mit Tacrolimus behandelten Patienten (Therapiegruppe II) erstreckte sich über 10,7 Monate (Range: 2-24 Monate) (siehe Abb. 12). Tacrolimus wurde in Form von Tabletten oral appliziert. Die Dosis wurde mit 0,05 mg/kgKG/d angesetzt, so dass sich die Einzeldosierungen zwischen 6 mg und 18 mg pro Tag bewegten.

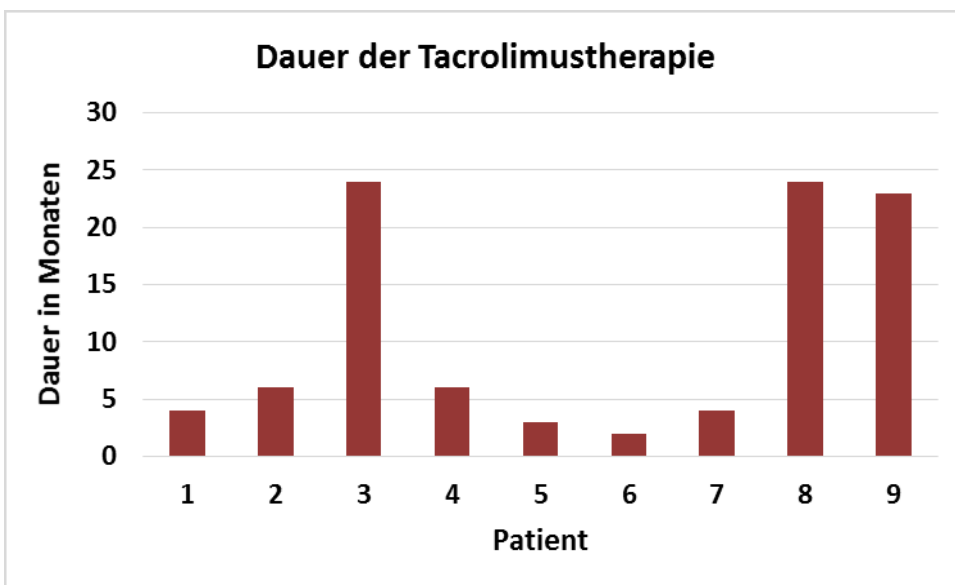


Abb. 8:  
Dauer der Therapie  
mit Tacrolimus in  
Monaten

#### 4.3.3 Remissionszeiten und Remissionsinduktion

In der Therapiegruppe I gab es vier Patienten (44,4 %), bei denen nach einer bereits erfolgten Therapie mit IFX eine Remission zu erzielen war. In der Therapiegruppe II konnte bei drei der neun Patienten (33,3 %) eine Remission erzielt werden (siehe Abb. 13). Die Remissionszeiten erstreckten sich im Mittel über 15 Monate (Range: 4-24 Monate) in Gruppe I, während die Patienten in der Gruppe II im Mittel über 22,7 Monate (Range: 21-24 Monate) in Remission gehalten werden konnten. Die Gesamtremissionszeit aller Patienten zusammen in der Gruppe II ist mit 68 Monaten etwas höher als in der Gruppe I. Jedoch sind diese Gesamtremissionszeiten auf eine unterschiedliche Anzahl an Patienten, die überhaupt in Remission gehalten werden konnten, zurückzuführen. Insgesamt ergaben sich keine signifikanten Unterschiede ( $p > 0,05$ ) zwischen den Therapiegruppen mit CyA oder Tacrolimus. Es konnten nur Tendenzen aufgezeigt werden.

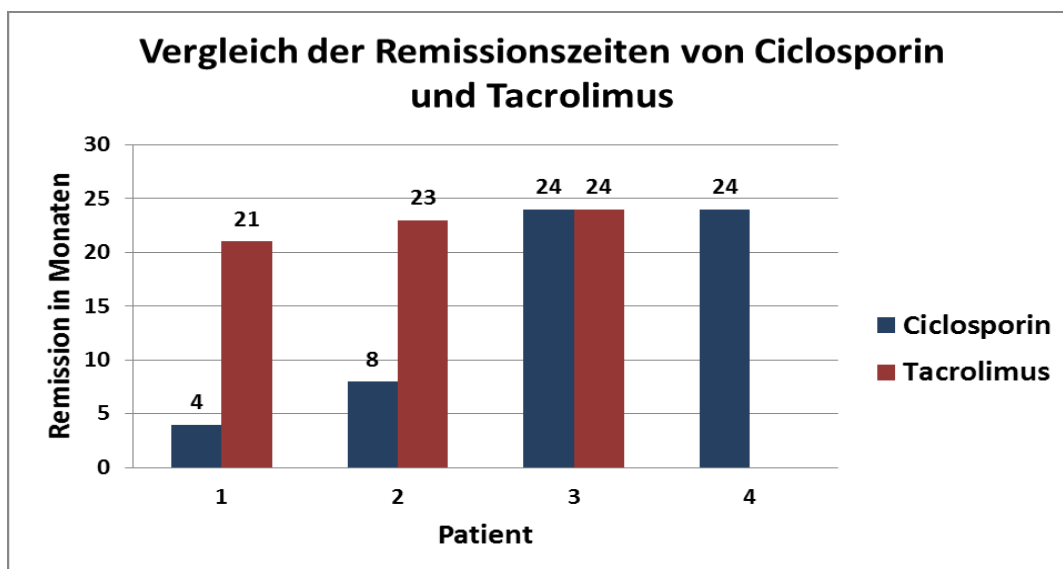


Abb. 9:  
Vergleich der  
Remissions-  
zeiten der  
Gruppe I und  
Gruppe II

#### 4.3.4 Klinische Besserung

In der Therapiegruppe I gaben zusätzlich zu denen sich in Remission befindenden Patienten zwei der neun Patienten (22,2 %) an, eine starke klinische Besserung erfahren zu haben. In der Therapiegruppe II war es ein Patient (11,1 %), der eine starke klinische Besserung erfuhr. In beiden Gruppen gab außerdem jeweils ein Patient (11,1 %) an, eine mittlere klinische Besserung zu verspüren. Unter der Therapie mit CyA kam es weiterhin bei einem Patienten (11,1 %) zu keiner Wirkung. In der Gruppe II war das Tacrolimus bei vier Patienten (44,4 %) wirkungslos (siehe Abb. 10).



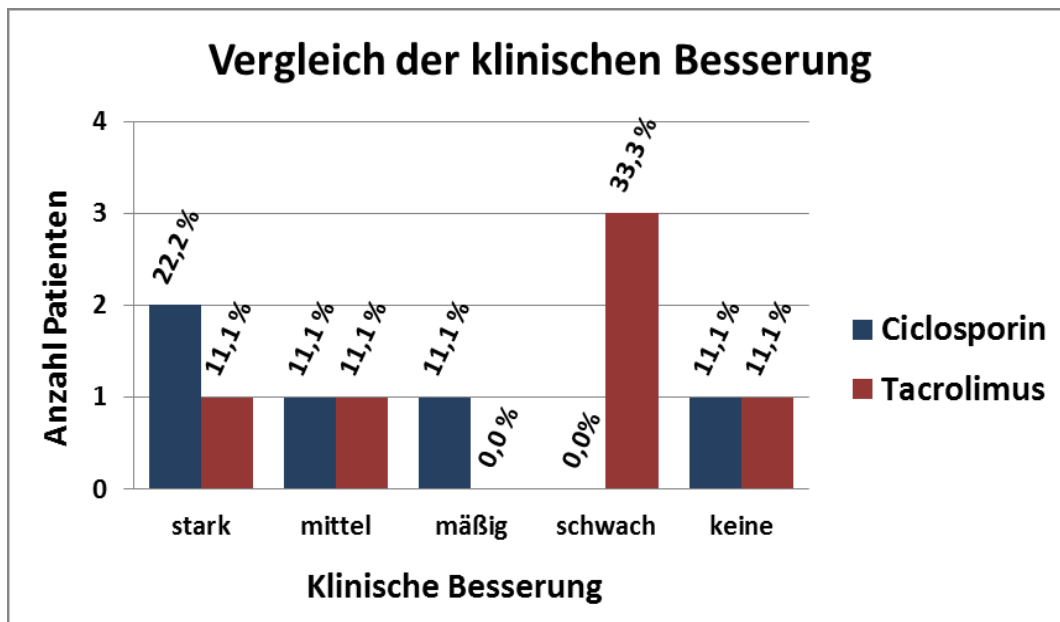


Abb. 10:  
Vergleich der  
klinischen  
Besserung  
der Gruppe I  
und Gruppe  
II

#### 4.3.5 Überblick über die Remissionszeiten und die klinische Besserung zu den verschiedenen Zeitpunkten der Datenerhebung

Therapiegruppe I: Von den neun mit CyA behandelten Patienten waren vier Patienten (44,4 %) nach einem und nach drei Monaten in Remission. Nach sechs Monaten konnte noch bei drei der neun Patienten (33,3 %) eine Remission dokumentiert werden. Nach zwölf Monaten sowie nach zwei Jahren waren noch zwei Patienten (22,2 %) in Remission. Bei vier der neun Patienten (44,4 %), zusätzlich zu denen sich in Remission befindenden Patienten, konnte in den ersten drei Monaten eine klinische Besserung beobachtet werden. Nach sechs Monaten konnte diese Besserung noch bei drei der neun Patienten (33,3 %) beobachtet werden. Nach zwölf Monaten und zwei Jahren war das Befinden bei zwei der neun Patienten (22,2 %) noch besser als vor der CyA-Therapie (siehe Abb. 15).

Therapiegruppe II: Bei den mit Tacrolimus behandelten Patienten wurde regelmäßig der Status erhoben, so dass sich nach einem, drei, sechs und zwölf Monaten jeweils drei der neun Patienten (33,3 %) in Remission befanden. Nach zwei Jahren, am Ende der Beobachtung, lag noch bei einem Patienten (11,1 %) eine Remission vor. Innerhalb der ersten zwölf Monate kam es, zusätzlich zu denen sich in Remission befindenden Patienten, bei drei weiteren Patienten (33,3 %) zu einer klinischen Besserung.

Nach Versagen der Therapie mit den oben genannten Calcineurin-Inhibitoren, wurde bei fünf Patienten ein erneuter konservativer Therapieversuch einer Stoßtherapie mit Steroiden unternommen. Vier weiteren Patienten wurde empfohlen, sich chirurgisch

vorzustellen, um von einer operativen Therapie zu profitieren. Ein Patient verstarb an den folgen eines Unfalls.

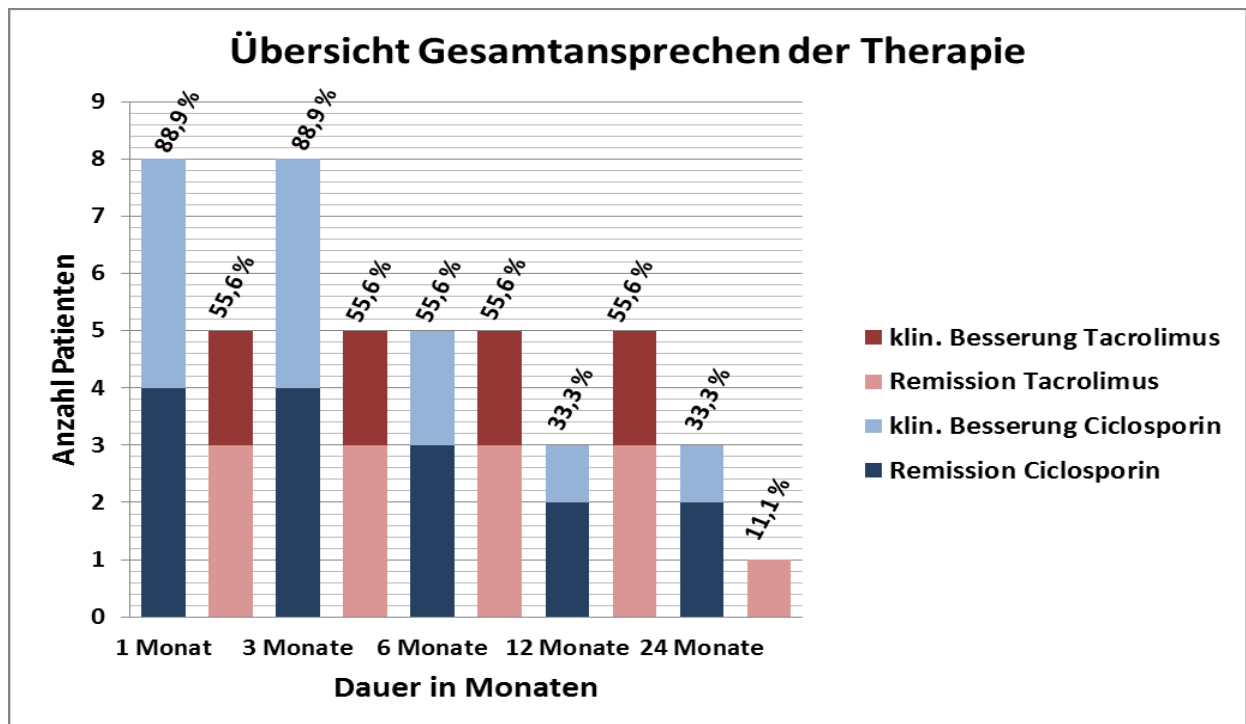


Abb. 11: Überblick über die Remission und die klinische Besserung in der Ciclosporin A- und Tacrolimus-Therapie zu den verschiedenen Zeitpunkten der jeweils gebildeten Gruppen  
(Gesamtansprechen der jeweiligen Therapie der beiden Gruppen)

#### 4.3.6 Gründe für den Therapieabbruch

In der Therapiegruppe I wurde die Therapie bei fünf Patienten (55,6 %) abgebrochen. Gründe hierfür lagen bei einem Patienten (11,1 %) in einer unzureichenden Remissionsinduktion, bei einem Patienten (11,1 %) in einem unzureichenden Remissionserhalt und bei einem weiteren Patienten (11,1 %) in einer Unverträglichkeitsreaktion. Zwei Patienten (22,2 %) konnten auch nach dem Absetzen der Therapie weiter in Remission gehalten werden, während ein Patient (11,1 %) weiterhin eine klinische Besserung aufwies. Vier der neun mit CyA behandelten Patienten nahmen das CyA über das Studienende hinaus ein.

In der Therapiegruppe II konnte ein Patient (11,1 %) nach dem Absetzen der Tacrolimus-Therapie in Remission gehalten werden. Bei allen anderen Patienten in Gruppe II musste die Therapie abgebrochen werden. Bei vier Patienten (44,4 %) traten unerwünschte Wirkungen auf. Bei einem Patienten (11,1 %) konnte keine Remission induziert werden und bei zwei Patienten (22,2 %) konnte diese nicht erhalten werden.

Zwei Patienten (22,2 %) wurde das Tacrolimus über das Studienende hinaus appliziert (siehe Abb. 12).

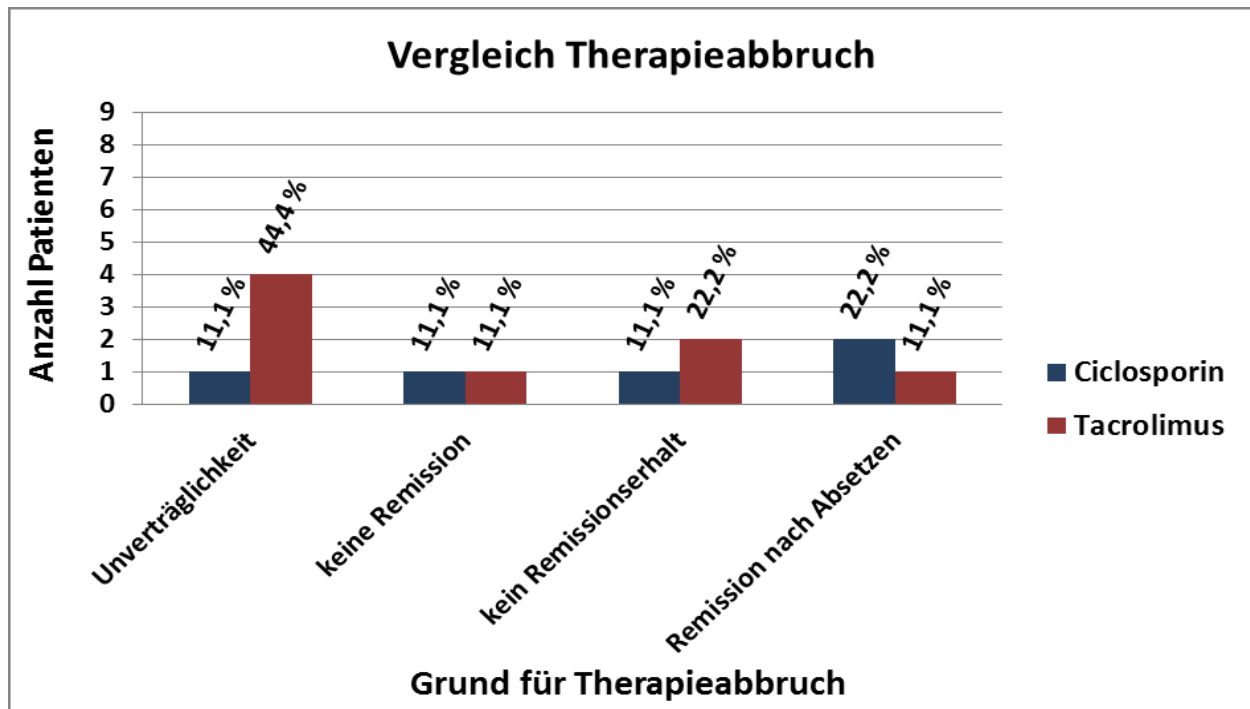


Abb. 12: Vergleich des Therapieabbruchs in Gruppe I (Ciclosporin A) und Gruppe II (Tacrolimus)

#### 4.3.7 Verhalten der Steroiddosis vor und während der Therapie mit Ciclosporin A und Tacrolimus

Weiterhin wurde untersucht, ob sich die Steroiddosierungen unter der Therapie mit CyA oder Tacrolimus im Gegensatz zur Steroiddosis bei der Basistherapie der CU veränderten. Nach dem Absetzen von IFX wurde ein Intervall von mindestens vier Wochen eingehalten, bevor die Therapie mit einem der Calcineurin-Inhibitoren fortgesetzt wurde. Die Steroiddosen wurden vier Wochen vor Beginn der Therapie mit CyA oder Tacrolimus, sowie vier Wochen und drei Monate nach Beginn der Therapie mit CyA oder Tacrolimus erhoben und verglichen (siehe Abb. 13 und 14). Vor Beginn der Therapie mit CyA in der Therapiegruppe I wurden täglich zwischen 4,5 und 55 mg Steroide eingenommen, um die Beschwerden der CU möglichst gering zu halten. Dies ergibt eine durchschnittliche Dosierung der Steroide von 24,7 mg/d. Unter der Therapie mit CyA reduzierte sich die tägliche Dosis auf durchschnittlich 11,1 mg/d nach vier Wochen und auf durchschnittlich 12,2 mg/d nach drei Monaten unter CyA. Zwei der neun Patienten (22,2 %) benötigten keine Steroide während der immunsuppressiven Therapie. Die tägliche Dosierung der anderen sieben Patienten bewegte sich zwischen 2,5 mg/d und 45 mg/d.

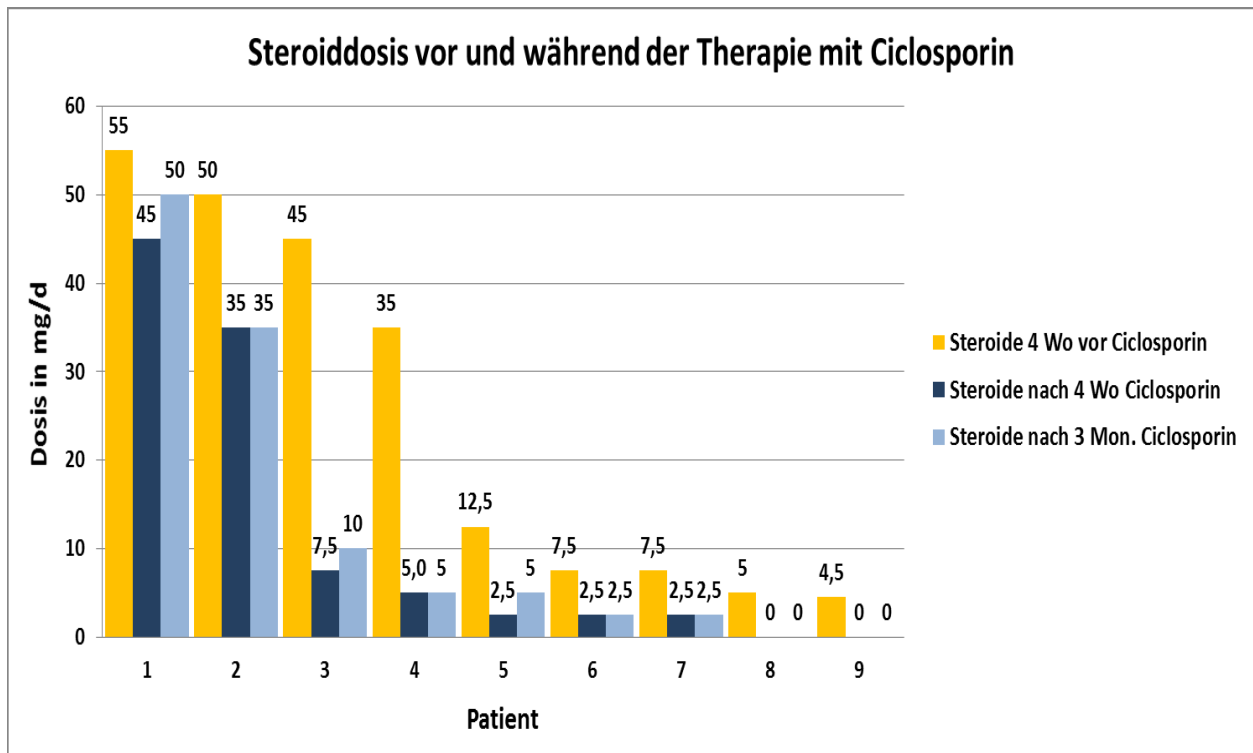


Abb. 13: Tägliche Steroiddosis (innerhalb eines Zeitraumes von vier Wochen vor der Ciclosporin A-Therapie sowie nach vier und zwölf Wochen unter der Therapie mit Ciclosporin A

Da mithilfe des Friedman-Tests gezeigt werden konnte, dass es Unterschiede in der Steroiddosis zwischen den Dosierungen zu den unterschiedlichen Zeitpunkten gibt, wurden diese auf Signifikanz geprüft. Die Signifikanzen konnten mit dem paarweisen Vergleich, dem Wilcoxon-Test, errechnet werden. Die Steroiddosis vier Wochen vor Beginn der Therapie mit CyA verglichen mit der Steroiddosis unter CyA-Therapie nach vier Wochen konnte signifikant gesenkt werden ( $p=0,008$ ). Auch konnte die Dosierung der Steroide nach drei Monaten der Therapie mit CyA im Gegensatz zur Therapie ohne CyA signifikant niedriger gehalten werden ( $p=0,011$ ).

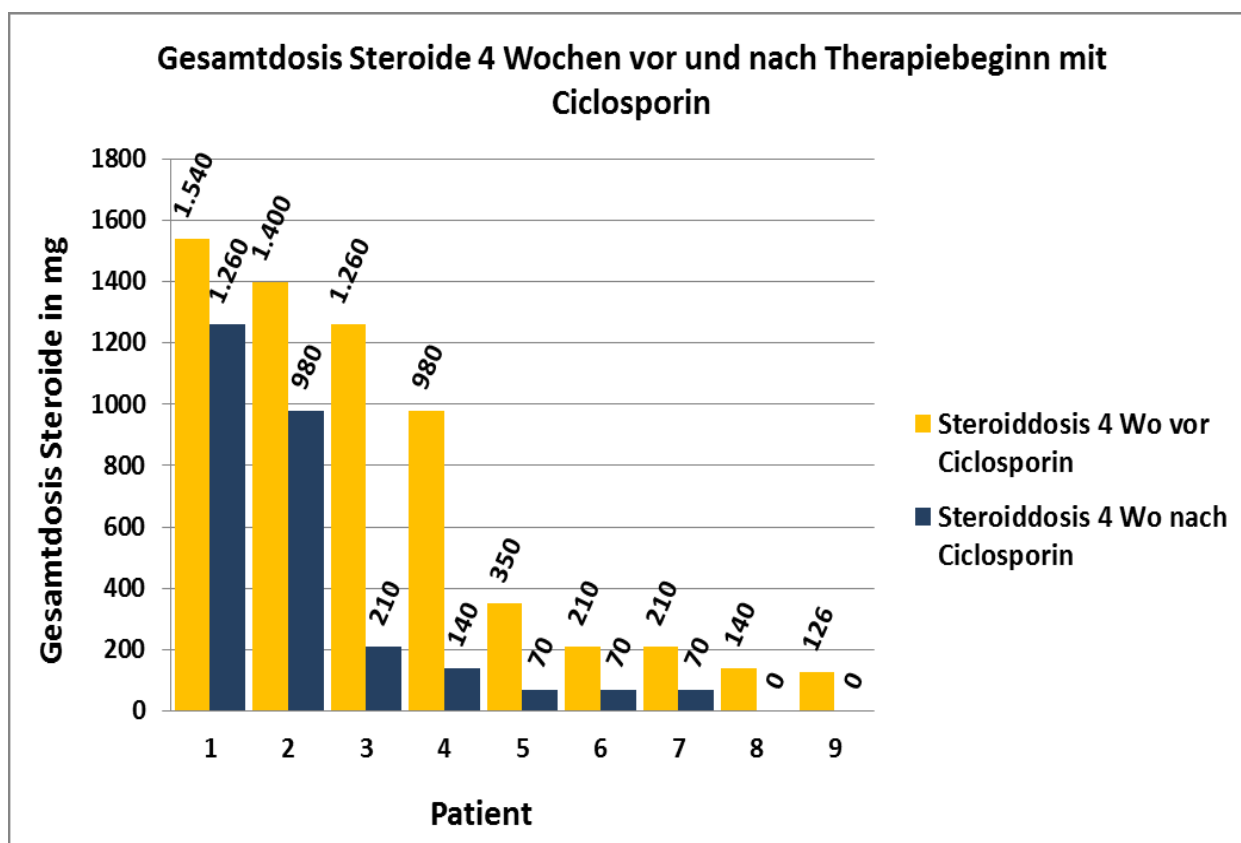


Abb. 14: Vergleich der Steroidgesamtdosis (innerhalb eines Zeitraumes von vier Wochen) vor und nach Therapiebeginn mit Ciclosporin A

Die neun mit Tacrolimus behandelten Patienten nahmen im Mittel 38,1 mg/d Steroide ein (Range: 7,5-80 mg). Unter der Therapie mit Tacrolimus verringerte sich die tägliche Dosis auf durchschnittlich 13,9 mg nach vier Wochen, während sich die durchschnittliche tägliche Dosis nach drei Monaten auf 16,3 mg belief. Dosen zwischen 2,5 und 50 mg täglich wurden verabreicht. Drei der neun Patienten (33,3 %) benötigten keine Begleitmedikation in Form von Steroiden mehr (siehe Abb. 15 und 16).

Auch hier wurden die oben genannten Tests, der Friedman-Test zum Nachweis eines Unterschieds in der Dosierung der Steroide zu den verschiedenen Zeitpunkten, sowie der Wilcoxon-Test zur Darstellung einer Signifikanz, angewandt. Die Dosis der Steroide reduzierte sich, im Vergleich vier Wochen vor Beginn der Therapie mit Tacrolimus und innerhalb der ersten vier Wochen unter der Therapie mit Tacrolimus, signifikant ( $p=0,011$ ). Auch nach drei Monaten der Therapie mit Tacrolimus konnte noch ein signifikanter Unterschied in der Steroiddosis nachvollzogen werden ( $p=0,03$ ).

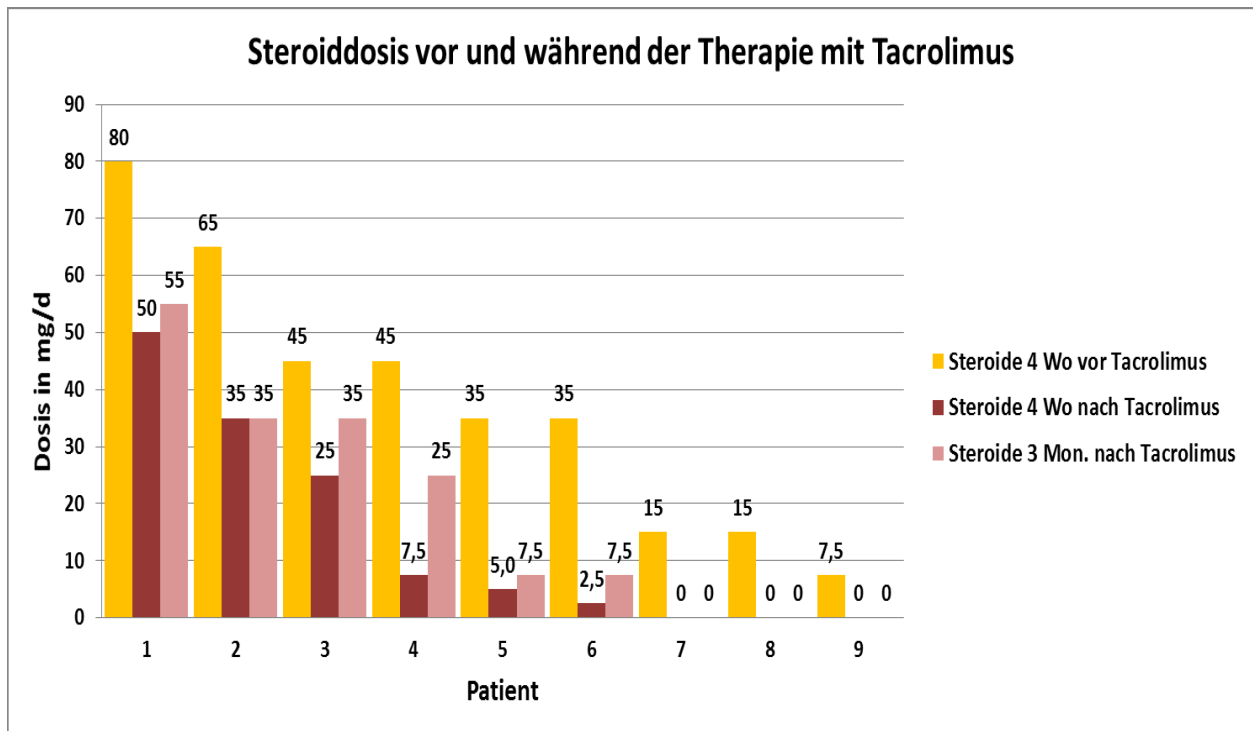


Abb. 15: Tägliche Steroiddosis (innerhalb eines Zeitraumes von vier Wochen vor der Tacrolimus-Therapie sowie nach vier und zwölf Wochen unter der Therapie mit Tacrolimus)

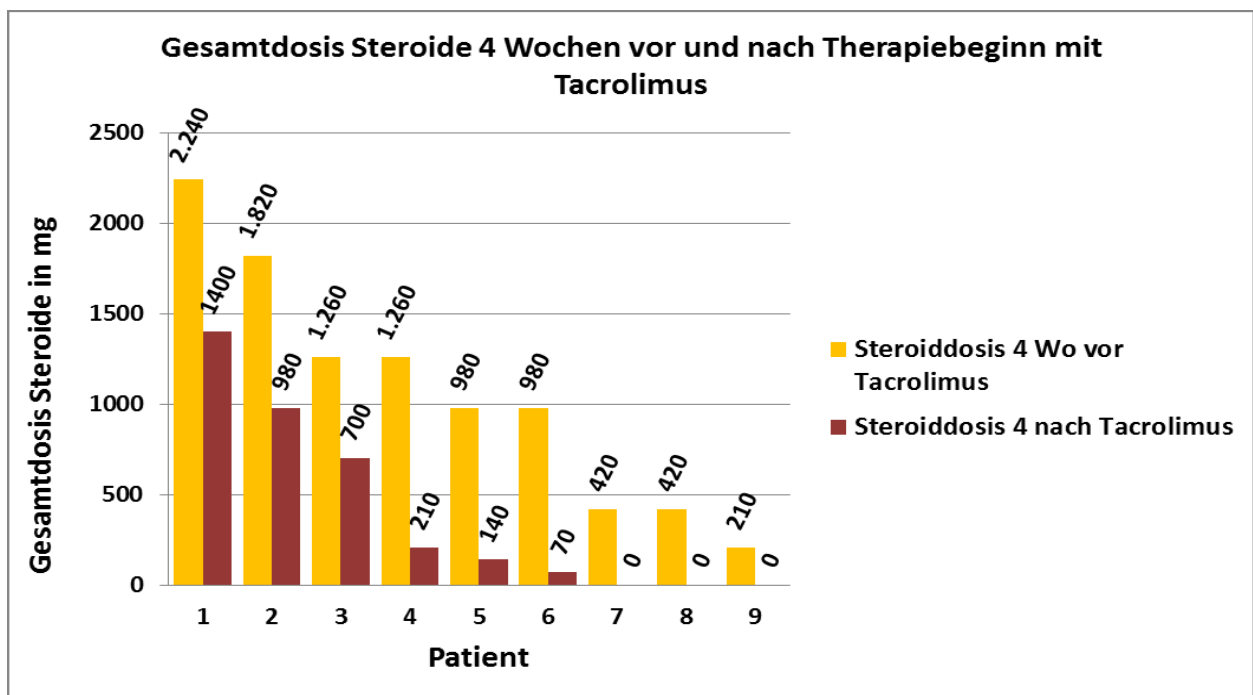


Abb. 16: Vergleich der Steroidgesamtdosis (innerhalb eines Zeitraumes von vier Wochen) vor und nach Therapiebeginn mit Tacrolimus

#### 4.3.8 Unverträglichkeiten und Nebenwirkungen der Therapie

Über Unverträglichkeitsreaktionen unter der Therapie mit IFX klagten vier der 18 Patienten (22,2 %), die dieses Medikament über einen längeren Zeitraum, definiert als

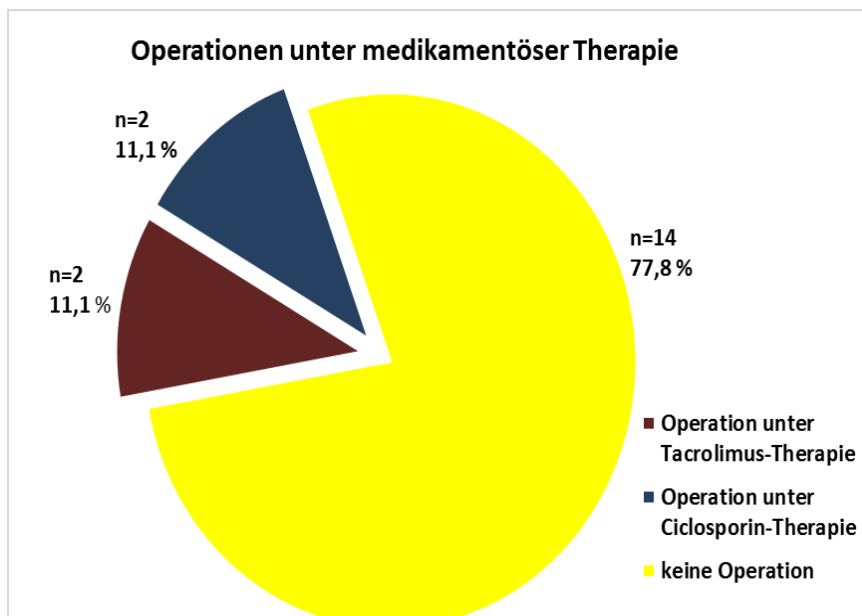
mehr als drei Infusionen, appliziert bekamen. Bei zwei der 18 Patienten (11,1 %) kam es aufgrund der Nephrotoxizität von IFX zu einem Anstieg des Kreatinins auf Werte von über 2 mg/dl, so dass die Therapie abgesetzt wurde.

Unter der Therapie mit CyA wies einer der neun Patienten (11,1 %) Nebenwirkungen oder Unverträglichkeitsreaktionen auf. Diese äußerten sich im Anstieg der Leber- und Nierenwerte sowie peripherer Ödemneigung und einem manifesten Hypertonus.

Vier der neun (44,4 %) mit Tacrolimus behandelten Patienten klagten über einen starken Tremor unter der Therapie, der auch durch konservative Maßnahmen und Dosisreduktion nicht sistierte und zum Absetzen der Medikation zwang. Eine weitere unerwünschte Nebenwirkung war eine erhöhte Neigung zu Infektionen mit hohen Körpertemperaturen. Diese Infektneigung konnte für alle drei Medikamente aufgezeigt werden. Acht der 18 Patienten (44,4 %) berichteten über häufiges Leiden an Erkältungskrankheiten, jedoch keinerlei fortgeschrittene Entzündungsreaktionen oder eine Sepsis.

Aufgrund der kleinen Fallzahlen, die unter der Therapie mit den genannten Medikamenten unter unerwünschten Wirkungen und Unverträglichkeiten litten, wurde auf eine graphische Darstellung verzichtet.

#### 4.3.9 Operationen



Vier der 18 Patienten (22,2 %) wurden während der laufenden Therapie mit Tacrolimus oder CyA kolektomiert.

Abb. 17:  
*Anzahl der Operationen unter laufender Therapie*

Die Indikation zur Operation ergab sich bei drei Patienten aus dem unzureichenden Ansprechen bzw. aufgrund von Unverträglichkeitsreaktionen der medikamentösen Therapie, während ein Patient notfallmäßig aufgrund eines toxischen Megakolons

operiert wurde. Zwei der 18 Patienten (11,1 %) nahmen zum Zeitpunkt der Operation CyA ein. Weitere zwei der 18 Patienten (11,1 %) nahmen zum Zeitpunkt der Operation Tacrolimus ein, darunter auch der Patient, der sich einer Notoperation unterziehen musste. Der Zeitpunkt der Operation lag zwischen fünf Jahren nach der Erstdiagnose der CU und zwei Jahren nach Therapiebeginn mit CyA oder Tacrolimus (siehe Abb. 18). Die Dauer von der Erstdiagnose der CU bis zum Zeitpunkt der Operation betrug im Mittel 9,9 Jahre. Vom Beginn der Therapie CyA oder Tacrolimus-Therapie bis zur Operation vergingen jeweils zwei Monate. Die Patienten waren bei der Operation im Mittel 38,5 Jahre alt (Range: 20-57 Jahre).

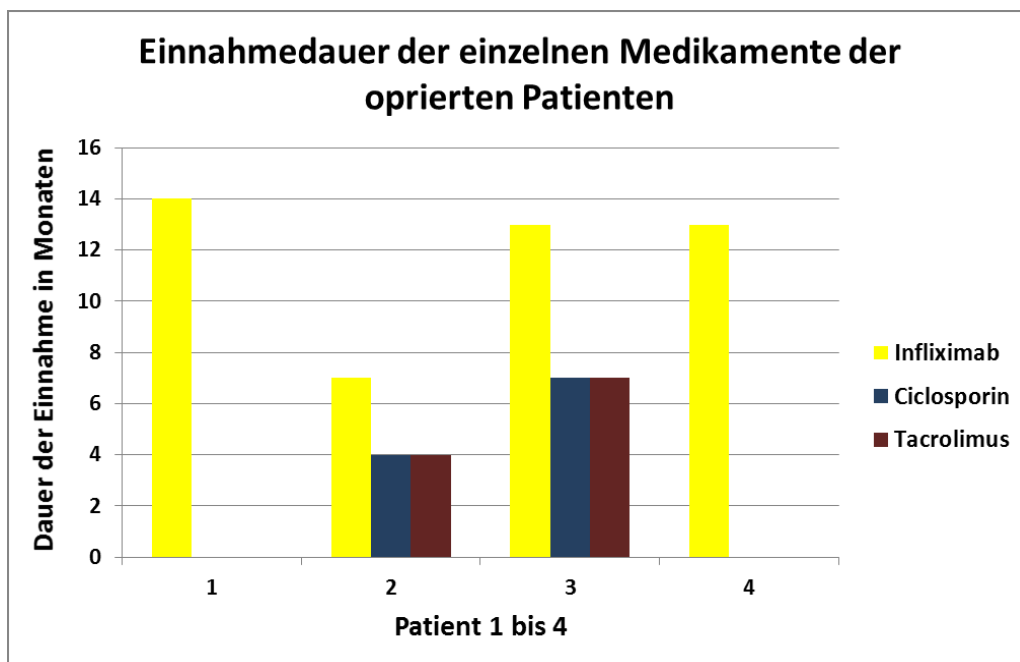


Abb. 18:  
Zeitintervall der  
medikamentösen  
Therapie bis zur  
Operation



## **5. Diskussion**

### **5.1. Einleitung der Diskussion**

#### **5.1.1 Ciclosporin A in der Therapie der Colitis ulcerosa**

##### **Wirkung**

Da man heute davon ausgeht, dass eine wesentliche Rolle der Entstehung der CU den T-Zellen, hier insbesondere den T<sub>H2</sub>-Zellen, zuzuschreiben ist, kann alternativ bei einer steroidrefraktären CU eine Therapie mit dem TNF- $\alpha$ -Antikörper IFX oder den Calcineurin-Inhibitoren CyA oder Tacrolimus versucht werden (Dignass et al., 2011).

CyA hemmt die Aktivität der T-Lymphozyten. Molekularer Angriffspunkt ist die Bindung an Cyclophilin, einem Immunophilin. Der gebildete Komplex bindet an das Calcineurin und unterbricht die kalziumabhängige intrazelluläre Signaltransduktionskaskade. Somit wird die Ausschüttung immunstimulierender Stoffe und die Aktivierung und Differenzierung von T-Zellen vermindert bzw. unterdrückt (Fruman et al., 1994).

##### **Remissionsinduktion**

CyA wird in Deutschland als off-label-use bei der CU verabreicht wenn Kontraindikationen zur Steroidtherapie bestehen oder es eine Intoleranz und Refraktärität gegenüber Steroiden gibt. Eine Metaanalyse von Shibolet et al., die allerdings nur zwei randomisierte, kontrollierte Studien zur Grundlage hat, liegt zur Anwendung von CyA als Therapieoption bei einer akuten schweren CU vor (Shibolet et al., 2005). Diese Metaanalyse kam zu dem Ergebnis, dass es Hinweise auf die Überlegenheit von CyA gegenüber der Standardtherapie mit Steroiden gibt, dieses jedoch nicht signifikant ist. In einer Studie zuvor von Lichtiger konnte dieser ein schnelleres Ansprechen der Therapie mit CyA gegenüber der Standardtherapie aufzeigen. In einer placebo-kontrollierten, sehr klein angelegten Studie, konnte bei neun von elf Patienten (81,8 %) nach einer mittleren Dauer von sieben Tagen ein Ansprechen der Therapie auf CyA gezeigt werden (Lichtiger et al., 1994). Später folgten drei weitere Studien, die diese Ansprechrate verifizieren konnten (Cohen et al., 1999; Campbell et al., 2005; Cacheux et al., 2008). Weiterhin befasste sich D'Heans mit der Frage nach der besseren Wirksamkeit des CyA gegenüber Steroiden. In einer randomisierten, doppelt verblindeten Studie wurden 30 Patienten mit einer schweren CU entweder mit 40 mg Methylprednisolon/d oder mit 4 mg/kgKG/d CyA i.v. behandelt. Mit dem Ergebnis der Studie, in der nach acht Tagen acht von 15 Patienten (53,3 %) in der Kontrollgruppe und neun von 14 Patienten (64,3 %) in der Gruppe der mit CyA behandelten Patienten eine Remission aufwiesen, konnte der Nutzen der CyA-Therapie

aufgezeigt werden (D'Heans et al., 2001). CyA stellt in dieser Studie ebenso wie in der Studie von Lichtiger und Shibolet eine wichtige Alternative in der Therapie der steroidrefraktären CU dar.

#### Remissionserhalt

Es konnte ebenso belegt werden, dass sich ein großer Teil der sich zunächst in Remission befindenden Patienten, früher oder später trotzdem einer Proktokolektomie unterziehen musste, so dass der Calcineurin-Inhibitor CyA laut der bisherigen Studien zwar gut geeignet ist, um in einem akuten steroidrefraktären Schub der CU eine Remission zu erzielen, ein Remissionserhalt jedoch nicht lange aufrechterhalten werden kann. Auch eine Studie von Carbonnel zeigt, dass der Erhalt einer CyA-induzierten Remission schwierig ist. In einem hohen Prozentsatz wurden auch hier die Patienten innerhalb der ersten sechs Monate nach Therapiebeginn kolektomiert (Carbonnel et al., 1996).

#### 5.1.2 Tacrolimus in der Therapie der Colitis ulcerosa

##### Wirkung

Das Makrolid Tacrolimus wird aus Kulturen des Pilzes *Streptomyces tsukubaensis* gewonnen. Tacrolimus ist ein Inhibitor des Calcineurins und in seinen pharmakologischen Eigenschaften dem CyA sehr ähnlich, obwohl beide nicht strukturverwandt sind. Es hemmt, wie auch das CyA, die Differenzierung der T-Zellen. Um diese Hemmung vollziehen zu können, bindet es an das FK-Bindungsprotein, einem Immunophilin. Daher auch der Name FK-506. Der gebildete Komplex aus Tacrolimus und FK-Bindungsprotein lagert sich dem Calcineurin an und blockiert, ähnlich wie das CyA, die intrazelluläre Signaltransduktionskaskade (Yoshimura, 1990).

##### Remissionsinduktion

Tacrolimus wird als off-label-use zur Therapie der steroidrefraktären CU in Deutschland eingesetzt.

Für die Anwendung von Tacrolimus als alternative Therapie bei der steroidrefraktären CU liegen nur wenige indirekte Daten vor. Studien konnten zeigen, dass auch Tacrolimus eine Therapieoption bei Patienten mit einer CU, bei denen die Standardtherapie mit Steroiden versagte oder bei denen es Kontraindikationen oder Intoleranzen gegen Steroide gab, darstellt (Baumgart et al., 2008; Baumgart et al., 2003). Eine randomisierte Studie von Ogata zeigt eine dosisabhängige Wirksamkeit des Tacrolimus bei refraktärer CU (Ogata et al., 2006).

### Remissionserhalt

Bisher liegen keine ausreichenden Studiendaten vor, die den Einsatz von Tacrolimus zum Remissionserhalt in der Therapie einer steroidrefraktären CU belegen können (Ogata, 2006; Herrlinger et al., 2006).

#### 5.1.3 Nebenwirkungen und Kontraindikationen in der Therapie mit Calcineurin-Inhibitoren

Vor der Indikationsstellung zur Therapie der steroidrefraktären CU mit Calcineurin-Inhibitoren ist immer eine operative Therapie abzuwägen, insbesondere, wenn ein akuter Schub vorliegt und nach vier bis sieben Tagen einer hochdosierten Steroidtherapie keine klinische Besserung eingetreten ist (Dignass et al., 2011).

Zu den bekanntlich auftretenden Nebenwirkungen der Calcineurin-Inhibitoren gehören die arterielle Hypertonie, Parästhesien, Tremor und Kopfschmerzen. In einer Studie von Ogata konnte bei etwa der Hälfte der Patienten das Auftreten von einer Hypomagnesämie, Nierenschädigungen und gastrointestinalen Nebenwirkungen beobachtet werden (Ogata, 2006). Außerdem können Calcineurin-Inhibitoren einen Diabetes mellitus auslösen (Penfornis, 2006). Die genannten Nebenwirkungen sind meist dosisabhängig, so dass es nach einer Dosisreduktion oder nach Absetzen des Medikamentes zu einer Remission der Nebenwirkungen kommen kann.

Spezielle und häufige Nebenwirkungen des CyA sind neben oben genannten Übelkeit und Erbrechen sowie Diarrhoen, Neurotoxizität in Form von Kopfschmerzen sowie des genannten Tremors und Parästhesien, Hypertrichose und Gingivahyperplasie sowie Hyperurikämie. Gelegentlich beobachtet man allergische Reaktionen, Blutbildungsstörungen, Elektrolytstörungen, Hyperglykämien und Krampfanfälle sowie eine Dys- oder Amenorrhoe und Akne.

Eine der häufigsten Nebenwirkungen des Tacrolimus ist die Neurotoxizität, die sich meist als Tremor äußert. Außerdem können Koordinationsstörungen, Verwirrtheit, Nervosität und Schwindelgefühl sowie depressive Verstimmungen, Lichtempfindlichkeit und Schlafstörungen auftreten. Gelegentlich werden auch Halluzinationen, Psychosen und Krampfanfälle beobachtet. Die Symptomatik sistiert meist nach einigen Wochen. Außerdem ist die Nephrotoxizität ausgeprägter als beim CyA. Weitere Nebenwirkungen können eine Anämie, Thrombozytopenie, Leukozytose, Elektrolytstörungen, Arthralgien, Juckreiz sowie Übelkeit und Erbrechen, Diarrhoe oder Obstipation sein.

Da sowohl CyA als auch Tacrolimus über das Cytochrom P-450 3A4 metabolisiert werden, sollte auf Arzneimittelinteraktionen geachtet werden, die über das gleiche

System biosynthetisiert werden und dieses in der Folge hemmen oder induzieren. Aufgrund der Nephrotoxizität sollte CyA außerdem nicht mit anderen potentiell nephrotoxischen Arzneimitteln kombiniert werden. Das gleiche gilt für potentiell neurotoxische Arzneimittel.

Die Indikation zur Therapie mit Immunsuppressiva birgt einige Risiken, die nicht unterschätzt und der Nutzen vor der Therapie evaluiert werden sollte. So wurden infektiologische Probleme, die erst durch die immunsuppressive Therapie entstehen können, in einigen Studien belegt. Die genaue Datenlage für den Einsatz der Therapie bei einer CU ist limitiert, so dass die Daten teilweise aus anderen Fachgebieten, in denen ebenfalls eine Therapie mit Calcineurin-Inhibitoren durchgeführt wird, übernommen wurden. Daher empfiehlt die Aktualisierte Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der Colitis ulcerosa 2011 vor Beginn der Therapie mit Calcineurin-Inhibitoren ein Screening sowohl für eine evtl. latente Tuberkulose als auch für das Hepatitis B-Virus. Individuell kann optional ein Screening für das Hepatitis C-Virus als auch für das HI-Virus in gefährdeten Patientengruppen durchgeführt werden. Genaue Studien, die die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Tuberkulose oder einer HBV-Infektion belegen, sind für den TNF- $\alpha$ -Antikörper IFX durchgeführt worden (Dignass et al., 2011). Wichtig ist die Prüfung des Impfstatus vor Beginn der immunsuppressiven Therapie, da Lebendimpfstoffe eine absolute Kontraindikation während der Therapie mit Calcineurin-Inhibitoren darstellen. Des Weiteren sollte während der Therapie auf eine strikte Kontrazeption geachtet und gegebenenfalls vor Beginn der Therapie bei Unsicherheit ein Schwangerschaftstest durchgeführt werden. Weitere Kontraindikationen ergeben sich aus den oben genannten Nebenwirkungen. So sollte CyA oder auch Tacrolimus bei bekannten Nierenschädigung oder Leberfunktionsstörung nicht verabreicht werden.

#### 5.1.4 Infliximab in der Therapie der Colitis ulcerosa

##### Wirkung

IFX ist ein TNF- $\alpha$ -Antikörper, der erfolgreich in der Therapie sowohl des MC als auch der CU sowie bei der rheumatoiden Arthritis, der Psoriasis, der ankylosierenden Spondylarthritis und einer Reihe weiterer entzündlicher Erkrankungen angewandt wird. IFX besteht aus einem rekombinanten chimären Antikörper, der 25 % murine und 75 % humane Anteile enthält und TNF- $\alpha$  mit hoher Spezifität bindet und neutralisiert (Knight et al., 1993). Insbesondere bei Immunzellen kann dadurch eine Aktivierung verhindert werden.

### Remissionsinduktion

IFX wurde 1997 in Deutschland zur Therapie des MC und 2006 zur Therapie der CU zugelassen, bleibt jedoch in der Therapie der CU bestimmten Indikationsstellungen, wie Kontraindikationen der Steroidtherapie oder steroidrefraktären Verläufen, vorbehalten. Mehrere Studien konnten belegen, dass IFX auch in der Therapie der CU geeignet ist. Bei der Mehrheit dieser Studien handelte es sich um Patienten mit einem steroidrefraktären Krankheitsverlauf, wobei ein Großteil der Patienten nicht hospitalisiert war. Järnerot et al. untersuchten in einer doppelblinden randomisierten Studie 45 Patienten mit akuter schwerer CU, die zuvor nicht auf eine konventionelle Steroidtherapie ansprachen. Es konnte ein statistisch signifikanter Unterschied der beiden gebildeten Gruppen, eine Gruppe mit Behandlung der CU mit IFX während die Placebogruppe als Kontrolle diente, festgestellt werden (Järnerot et al., 2005). Auch Ochsenkühn et al. publizierten eine Studie mit einer kleinen Anzahl von Patienten, in der beobachtet wurde, dass IFX in der Behandlung einer CU bei steroidrefraktärem Verlauf wirksam ist (Ochsenkühn et al., 2004). Die Effektivität hinsichtlich der Vermeidung einer Proktokolektomie wurde in Studien beobachtet und signifikante Unterschiede herausgearbeitet (Järnerot et al., 2005). Letztendlich haben zwei große, randomisierte, doppelblinde Studien die generelle Wirksamkeit von IFX bei CU bewiesen, die ACT1- und ACT-2 (Active Ulcerative Colitis Trial). In der ACT-1, in der 364 Patienten mit mäßig aktiver CU, die zuvor nicht auf eine konventionelle Steroidtherapie ansprachen, mit IFX behandelt wurden, konnte nach acht Wochen eine Remissionsinduktion bei 69 %, im Gegensatz zu 37 % in der Placebogruppe, evaluiert werden. Außerdem wurde festgestellt, dass die Gabe von IFX zu den Zeitpunkten 0, 2 und 6 Wochen effektiver war, als die Einleitung der Remission mit einem Placebo (Rutgeerts et al., 2005).

### Remissionserhalt

Obwohl die genannten Studien den Erfolg einer Therapie einer steroidrefraktären CU mit IFX belegen, sollte dennoch nicht in allen Fällen initial mit IFX begonnen werden. Es wird empfohlen, dass bei schweren Verlaufsformen einer CU zunächst eine Therapie mit einem Calcineurin-Inhibitor eingeleitet wird, da bei Versagen dieser Therapie innerhalb von ein bis zwei Tagen auf IFX gewechselt werden kann. Die Halbwertszeit von Calcineurin-Inhibitoren ist so gering, dass diese, im Gegensatz zu der von IFX, vernachlässigt werden kann, und es somit zu keiner kumulativen Immunsuppression kommt. Weiterhin wurde wissenschaftlich belegt, dass zwar die Induktion einer

Remission mit IFX in der Therapie der schweren steroidrefraktären CU erfolgversprechend ist, dennoch konnte der Remissionserhalt nicht in all diesen Fällen dokumentiert werden. Dies belegte die Studie von Rutgeerts, in der 69 % der mit IFX behandelten Patienten nach acht Wochen in Remission waren, nach sieben Monaten aber lediglich noch 21 % eine Remission aufwiesen, bzw. nach zwölf Monaten noch 26 % in steroidfreier Remission waren (Rutgeerts et al., 2005).

#### 5.1.5 Nebenwirkungen und Kontraindikationen in der Therapie mit Infliximab

Ebenso wie vor Beginn der Therapie mit Calcineurin-Inhibitoren ist vor Beginn der Therapie mit IFX eine strenge Indikationsstellung zu stellen. Es sollte immer die operative Therapiealternative bedacht werden (Dignass et al., 2011).

Es besteht unter der Therapie mit IFX ein besonderes Risiko für Infektionskrankheiten und demyelinisierende Erkrankungen, so dass vor Beginn der Applikation auf einen ausreichenden Impfschutz geachtet werden sollte. Während der Therapie ist eine Impfung mit Lebendimpfstoffen zu unterlassen. Des Weiteren sollten die Serummarker für Hepatitis B sowie für eine möglicherweise latente Tuberkulose bestimmt werden, da diese Erkrankungen zur Reaktivierung neigen und unbedingt ausgeschlossen werden müssen. Außerdem ist auf eine strikte Kontrazeption hinzuweisen, da es durch die Therapie mit IFX in der Schwangerschaft zu schweren embryonalen Fehlbildungen kommen kann. Das Auftreten möglicher Neoplasien oder Malignome ist noch nicht abschließend geklärt. Dennoch konnte Rutgeerts in seiner Doppelblind-Studie (ACT I) aus dem Jahr 2005 unter den 484 beobachteten Patienten vier neoplastische Erkrankungen feststellen (Rutgeerts et al., 2005).

Weitere Kontraindikationen für eine IFX-Therapie sind neben einer schweren Herzinsuffizienz (NYHA III und IV) opportunistische Infektionen und andere schwere Infektionen. Des Weiteren entwickeln etwa 20 % der Patienten verzögerte Infusionsreaktionen, die einer Serumkrankheit ähnlich sehen, was häufig auf Antikörper gegen IFX seitens der Patienten zurückzuführen ist. Auch akute Infusionsreaktionen, die einer anaphylaktischen Reaktion ähneln, sind in der Literatur beschrieben, der Grund für eine Applikation von 100 mg Steroiden vor der jeweiligen Infusion (Cheifertz et al., 2003).

## **5.2 Diskussion der eigenen Ergebnisse**

Primäres Ziel dieser retrospektiven Analyse war es aufzuzeigen, ob CyA oder Tacrolimus als sogenannte „Third-line-Therapie“ im Anschluss an eine IFX-Therapie bei schwerer steroidrefraktärer CU eine Remission induzieren oder sogar erhalten können. Dafür wurden über einen Gesamtzeitraum von 6,7 Jahren 18 Patientenakten ausgewertet.

Auf eine Diskussion der Therapieergebnisse mit IFX soll an dieser Stelle verzichtet werden, da die Literatur eindeutig den Nutzen von IFX in der Therapie einer steroidrefraktären CU belegt, hier jedoch ausschließlich gezielt Patienten ausgewählt wurden, bei denen auch die Therapie mit IFX keine oder lediglich eine geringe Remissionzeit oder klinische Besserung erzielen konnte.

Als sekundäres Ziel wurde angestrebt, die Kolektomierate sowohl unter CyA als auch unter Tacrolimus herauszuarbeiten. Ebenso wurden die Veränderungen der Steroiddosen vor und während der Therapie mit CyA oder Tacrolimus beobachtet.

### **5.2.1 Therapie mit Ciclosporin A**

Von den neun Patienten, die im Anschluss an eine IFX-Therapie mit CyA behandelt wurden, konnte in den ersten drei Monaten eine Ansprechrare in Form einer Remissionsinduktion oder einer klinischen Besserung von 88,9 % verzeichnet werden. In Remission waren vier der neun Patienten (44,4 %) während vier weitere Patienten eine klinische Besserung aufwiesen. Nach sechs Monaten konnte noch bei fünf Patienten (55,6 %) ein Ansprechen beobachtet werden, allerdings befand sich im Gegensatz zum ersten Beobachtungszeitpunkt ein Patient weniger in einer Remission (33,3 %). Die übrigen beiden Patienten konnten einer klinischen Besserung zugeordnet werden. Zum vierten Zeitpunkt der Dokumentation, nach zwölf Monaten, waren noch zwei der neun Patienten (22,2 %) in einer Remission. Eine klinische Besserung konnte bei nur einem weiteren Patienten festgehalten werden. Der Remissionserhalt dieser zwei Patienten war auch am Studienende, nach 24 Monaten, noch nachzuvollziehen, ebenso die klinische Besserung des dritten Patienten. Bei einem der mit CyA behandelten Patienten (11,1 %) musste die Therapie aufgrund einer Unverträglichkeitsreaktion abgebrochen werden. Zu diagnostizieren war eine Nephrotoxizität, die sich durch einen Anstieg des Kreatinins, peripherer Ödembildung sowie einem arteriellen Hypertonus, definiert als ein systolischer Blutdruck >140 mmHg oder ein diastolischer Blutdruck >90 mmHg an zwei aufeinander folgenden Tagen, manifestierte. Dieser Patient wurde im Anschluss an die Therapie kolektomiert.

Die Dosierung der Steroide wurde sowohl innerhalb der letzten vier Wochen vor Beginn der Therapie als auch der nächsten drei Monate nach Beginn der Therapie mit CyA erhoben. Hier zeigte sich ein signifikanter Unterschied ( $p=0,08$  nach einem Monat und  $p=0,011$  nach drei Monaten) in der Dosierung der Steroide als weitere Begleitmedikation.

Der Nutzen einer CyA-Therapie bei einer steroidrefraktären CU wurde erstmals 1994 von Lichtiger et al. beschrieben. Er stellte ein Therapieansprechen im Mittel innerhalb der ersten sieben Tage nach Beginn der Therapie mit CyA bei neun von elf Patienten (81,8 %) fest, im Gegensatz zu den Patienten in der Placebogruppe, in der keiner ein Ansprechen zeigte. Bemerkenswert ist der Zusatz der Studie, dass fünf der neun vorher der Placebogruppe angehörigen Patienten nach der Studie ebenfalls CyA appliziert wurde und alle fünf Patienten (100 %) eine Besserung erfuhren oder sogar eine Remission induziert werden konnte. Untersucht wurde in der Studie allerdings der Nutzen einer intravenösen CyA-Therapie, während die Patienten in dieser retrospektiven Analyse eine orale Therapie mit CyA erhielten. Das Ergebnis der Studie von Lichtiger jedoch deckt das Ergebnis unserer Studie an der Universitätsmedizin Rostock (Rostock 88,8 % Ansprechrate innerhalb der ersten vier Wochen versus Lichtiger 81,8 % Ansprechrate innerhalb der ersten sieben Tage) (Lichtiger et al., 1994). Weiterhin konnte Lichtiger zeigen, dass die Rate der operierten Patienten sank. Während in der Gruppe der mit CyA behandelten Patienten drei Patienten (27 %) kolektomiert wurden, waren es in der Placebogruppe vier Patienten (44,4 %). Ein Patient bekam unter der Therapie mit CyA einen Krampfanfall, so dass die Therapie sofort beendet wurde. Jeweils vier der elf behandelten Patienten (36,4 %) bekamen Parästhesien oder einen Hypertonus, im Gegensatz dazu konnten diese Nebenwirkungen in der Placebogruppe nicht beobachtet werden. Es folgten weitere Studien mit ähnlichen Ergebnissen (Campbell et al., 2005; Cacheux et al., 2001; Cohen et al., 1999). Auch eine Studie aus Israel von Timna Naftali et al. bestätigt im Jahr 2000 die Wirksamkeit von CyA in der Therapie einer steroidrefraktären CU (Timna Naftali et al., 2000).

Eine Studie aus dem Jahr 2008 von Shibolet et al. belegt nur begrenzt Hinweise für den Nutzen des CyA in der Therapie der steroidrefraktären CU. Shibolet vergleicht in seiner Arbeit zwei retrospektive Studien mit dem Ergebnis, dass CyA zwar eine schnelle Wirkung und somit Remission herbeiführt, die Langzeitwirkungen jedoch nicht ganz



eindeutig sind und die potentiellen unerwünschten Wirkungen eine große Rolle spielen (Shibolet et al., 2008).

Eine andere retrospektive Studie aus Neuseeland im Jahr 2011, die die Therapie von IFX mit der von CyA bei einer steroidrefraktären CU vergleicht, weist Ergebnisse auf, die für eine Therapie mit IFX sprechen. In dieser Studie konnte belegt werden, dass IFX dem CyA sowohl in der Induktion der Remission überlegen ist, als auch die Kolektomierate unter der Therapie mit IFX deutlich niedriger ist als unter CyA ( $p=0,0094$  nach sechs Monaten und  $p=0,06$  nach zwölf Monaten). Auch die Applikation von Steroiden ging in der Gruppe der Patienten, die mit IFX behandelt wurden, deutlich zurück im Gegensatz zu den mit CyA behandelten Patienten ( $p=0,36$ ). Um diese Erkenntnis gewinnen zu können, wurden die 38 an der Studie teilnehmenden Patienten in zwei Gruppen, jeweils 19 Patienten, eingeteilt, während die Patienten der ersten Gruppe CyA erhielten und die der zweiten Gruppe mit IFX behandelt wurden (E`Dean et al., 2011).

#### 5.2.2 Therapie mit Tacrolimus

Weitere neun Patienten wurden im Anschluss an eine nicht erfolgreiche Therapie mit IFX mit Tacrolimus behandelt. Bei fünf der neun Patienten (55,6 %) konnte ein Ansprechen der Therapie über die ersten zwölf Monate hinaus beobachtet werden. Drei dieser fünf Patienten befanden sich in einer Remission. Bei zwei Patienten konnte die Therapie abgesetzt werden während die Remission erhalten blieb. Bei vier Patienten (44,4 %) musste die Therapie aufgrund von Unverträglichkeitsreaktionen abgebrochen werden. Die häufigste genannte Nebenwirkung (33,3 %) war die Neurotoxizität, die sich in Form eines Tremors der Hände manifestierte und auch konservativ mit anderen Arzneimitteln nicht zu unterdrücken war. Ein Sistieren der Symptomatik konnte erst nach dem Absetzen der Medikation verzeichnet werden. Ein Patient (11,1 %) erlitt eine Infektion mit hohen Temperaturen, eine Sepsis drohte, so dass die immunsuppressive Therapie abgebrochen werden musste. Einer Kolektomie mussten sich zwei der neun Patienten (22,2 %) unterziehen, wobei ein Patient ein toxisches Megakolon aufwies. Eine Dosisreduzierung der Steroide konnte ebenso wie in der mit CyA behandelten Patientengruppe beobachtet werden. Hier bestand ein signifikanter Unterschied in der Dosierung einen Monat vor Beginn der Therapie mit Tacrolimus und einen bzw. drei Monate nach Beginn der Therapie mit Tacrolimus ( $p=0,011$  nach einem Monat und  $p=0,03$  nach drei Monaten).

Der Nutzen der Therapie mit Tacrolimus bei steroidrefraktärer CU ist in der Literatur noch nicht ausreichend dokumentiert. Bisher liegen nur indirekte Daten vor oder werden aus anderen Fachbereichen und Anwendungen, wie die der Transplantationschirurgie (Leber- oder Nierentransplantation), abgeleitet. Verschiedene Studien jedoch befassten sich bereits mit der Applikation von Tacrolimus als Therapiealternative zu den Steroiden. Die einzige bisher durchgeführte randomisierte Doppelblindstudie zum Einsatz von Tacrolimus in der Therapie von Patienten mit steroidrefraktärer CU stammt aus Japan von Ogata et al. In dieser Studie wurden 63 Patienten in drei Gruppen eingeteilt. In der ersten Gruppe erhielten 21 Patienten eine Hochdosistherapie mit Tacrolimus (Talspiegel 10-15 ng/ml), während die zweite Gruppe, gebildet von 22 Patienten, eine Niedrigdosistherapie erfuhren (Talspiegel 5-10 ng/ml) und eine dritte Gruppe der Kontrolle diente (Placebo). 60 Patienten konnten effektiv in die Studie einbezogen werden und wurden über einen Zeitraum von zwölf Wochen beobachtet und objektiv mittels eines Punktesystems beurteilt. Ein Ansprechen der Therapie konnte in der Hochdosis-Gruppe bei 68,4 % der Patienten beobachtet werden, vier Patienten (20 %) konnten in Remission gehalten werden. In der Niedrigdosis-Gruppe konnte bei 38,1 % ein Ansprechen verzeichnen werden, während sich 10,5 % der Patienten in Remission befanden. Hier konnte statistisch eine Signifikanz der Hochdosis-Gruppe gegenüber der Placebogruppe nachgewiesen werden, in der das Therapieansprechen bei 10 % und die Remissionsinduktion bei 5,9 % lagen. An der Universitätsmedizin Rostock konnte ein Therapieansprechen nach drei Monaten von 89 % aufgezeigt werden, während sich zu diesem Zeitpunkt 33,3 % der Patienten in Remission befanden, ein vergleichbares Ergebnis mit dem von Ogata aufgeführten (Ogata et al., 2006). Im Jahr 2011 veröffentlichte Ogata eine weitere Studie, die den Nutzen von Tacrolimus wiederholt belegt. Er beobachtete ein weiteres Mal 62 Patienten mit einer steroidrefraktären CU für einen Zeitraum von zwei Wochen und bildete zwei Gruppen. Eine Gruppe mit Patienten, die eine Tacrolimus-Therapie erhielten und zur Kontrolle eine Placebogruppe. Die klinische Ansprechrates nach zwei Wochen lag in der Gruppe der mit Tacrolimus behandelten Patienten bei 50 % während es in der Placebogruppe nur bei 13,3 % der Patienten zu einem Ansprechen der Therapie kam. Auch hier konnte ein statistisch signifikanter Unterschied nachgewiesen werden (Ogata et al., 2011). Auch eine signifikante Dosisreduktion der Begleitmedikation in Form von Steroiden vor Beginn der Therapie sowie zehn Wochen nach Therapiebeginn mit Tacrolimus konnte durch Ogata in beiden Studien belegt werden.

Weitere nicht randomisierte nicht verblindete Studien belegen ebenfalls den Nutzen von Tacrolimus in der Therapie der CU. So konnten Baumgart et al. in einer Studie von 2003 ebenfalls den Nutzen einer oralen Tacrolimus-Therapie bestätigen. In dieser Studie wurden 31 Patienten beobachtet, von denen 23 an einer CU litten, sechs an einem MC und zwei an einer Pouchitis. Von diesen 31 Patienten konnte bei 20 Patienten (64,5 %) eine Remission induziert werden und 28 Patienten (90,3 %) erfuhren eine klinische Besserung. Weiterhin wies Baumgart ebenfalls eine signifikante Dosisreduzierung der Steroide nach Beginn der Therapie mit Tacrolimus nach (Baumgart et al., 2003).

Des Weiteren gibt es eine retrospektive Studie der Universität Lübeck, in der ein Patientenkollektiv von 38 Patienten mit CU oder Colitis indeterminata mit Tacrolimus behandelt wurde. Bei 18 der 38 Patienten (47,4 %) besserte sich der klinische Zustand innerhalb der ersten 14 Tage nach Beginn der Therapie. Die Erhebung des klinischen Zustandes wurde mithilfe des Truelove-Witts-Index vollzogen. Nach vier Wochen konnte bei 35 der 38 Patienten (92,1 %) eine Kolektomie verhindert werden, ähnlich den Ergebnissen in dieser Beobachtung. Nach drei Monaten waren 13 Patienten (34,2 %) in Remission während weitere zehn Patienten (26,3 %) eine klinische Besserung aufwiesen, ebenfalls vergleichbar mit denen in dieser Analyse genannten Ergebnissen (Tanko, 2005).

### 5.2.3 Vergleich der medikamentösen Therapie

Nach den Beobachtungen, die über einen Zeitraum von 6,7 Jahren an der Universitätsmedizin Rostock in der Abteilung für Gastroenterologie durchgeführt wurden, kann man abschließend folgern, dass sowohl der Einsatz von CyA als auch von Tacrolimus als alternative Therapieoption bei steroidrefraktärer CU in Betracht zu ziehen ist.

Die Ergebnisse der Remissionsinduktion unter der Therapie mit CyA und Tacrolimus unterscheiden sich zu den jeweilig beobachteten Zeitpunkten statistisch nicht signifikant ( $p > 0,05$ ). Auch der Remissionserhalt weist keine statistisch relevanten Signifikanzen auf. Die klinische Besserung jedoch weist Tendenzen auf, die eine Therapie mit CyA propagieren, obwohl es auch hier keine signifikanten Unterschiede zu der Therapie mit Tacrolimus gibt. Festzuhalten jedoch ist, dass sich die Begleitmedikation in Form von Steroiden deutlich reduzieren lässt, sowohl unter der Therapie mit CyA als auch unter der Therapie mit Tacrolimus.

Abschließend könnte jedoch ein Therapiebeginn mit CyA favorisiert werden, da es unter der Therapie mit Tacrolimus in dieser Analyse zu einem gehäuftem Aufkommen von Nebenwirkungen kam, die unter der Therapie mit CyA in dieser Form nicht beobachtet wurden. Dennoch sind nach unseren Ergebnissen beide Medikamente für den Einsatz dieser Indikation als sicher einzustufen.

#### 5.2.4 Nebenwirkungen und Unverträglichkeitsreaktionen

Die Therapie der steroidrefraktären CU musste bei einem von neun Patienten (11,1 %) infolge einer Unverträglichkeit von CyA abgebrochen werden. Die unerwünschte Wirkung äußerte sich durch einen Anstieg der Laborwerte, hier insbesondere der Leber- und Nierenwerte sowie einer Ödemneigung, die besonders peripher ausgeprägt war. Zusätzlich kam es zu einem manifesten arteriellen Hypertonus. Nach Beendigung der Therapie mit CyA waren die Nebenwirkungen rückläufig.

Ähnliche Beschwerden der Patienten werden auch in der Literatur beschrieben. Wie bereits oben erwähnt, gibt Lichtiger ähnliche Nebenwirkungen an. In seiner Studie aus dem Jahr 1994 gaben vier der elf mit CyA behandelten Patienten (36,4 %) Parästhesien an, bei weiteren vier Patienten (36,4 %) kam es zu einem manifesten Hypertonus. Ein Patient erlitt unter der Therapie mit CyA einen Krampfanfall während ein Patient über Übelkeit und Erbrechen klagte (9,1 %). Es wurde jedoch, im Gegensatz zu unserem Patientengut, bei keinem Patienten eine Nephro- oder Hepatotoxizität beobachtet (Lichtiger et al., 1994). D'Heans beschreibt in seinen Studien aus den Jahren 1998 und 2001 keine Nebenwirkungen in Form von Parästhesien unter der Therapie mit CyA (D'Heans 1998 und 2001). Ein Patient (6 %) erlitt einen Hypertonus. Weiter werden, wie auch bei Lichtiger, keine Formen von Nephrotoxizität angegeben, was Shibolet auf die kurze Intervention mit CyA zurückführt (Shibolet et al., 2008).

In der Therapie mit Tacrolimus kam es bei vier der neun Patienten (44,4 %) zu Nebenwirkungen, die das Absetzen der Therapie erforderlich machten. Die Patienten zeigten überwiegend eine Neurotoxizität in Form eines Tremors, der nach Absetzen des Medikaments sistierte. Bei einem Patienten (11,1 %) kam es zusätzlich zu einem starken Temperaturanstieg durch eine systemische Infektion, die in eine Sepsis überzutreten drohte. Ein weiterer Patient (11,1 %) erlitt unter der Therapie mit Tacrolimus ein toxisches Megakolon und wurde operiert.

Diese Nebenwirkungen beschreibt auch Ogata in seiner Studie zu Tacrolimus. Die häufigste von ihm genannte Unverträglichkeitsreaktion stellt, ebenso wie in den Daten der Universitätsmedizin Rostock, der Tremor der Hände dar. 14,8 % der Patienten

wiesen diese Nebenwirkung auf. Ein Patient litt an einer Gastroenteritis, zwei Patienten beklagten eine vermehrte Müdigkeit unter der Therapie während weitere zwei Patienten unter Hitzewallungen litten (Ogata, 2006). Auch Baumgart beschrieb ähnliche Nebenwirkungen in seinen Studien. Von den 31 beobachteten Patienten konnte bei einem Patienten (3,2 %) ein Anstieg des Kreatinins verzeichnet werden, drei Patienten (9,7 %) litten an einem Tremor oder an Parästhesien während es jeweils bei einem Patienten zu einer Hyperkaliämie und einem Hypertonus kam. Bei einem Patienten konnte eine opportunistische Infektion beobachtet werden (Baumgart et al., 2003). Auch in einer Studie der Universität Lübeck wurden ähnliche Nebenwirkungen beobachtet. Diese ließen sich dennoch meist durch eine Reduzierung der Dosis beherrschen. 48,8 % aller beobachteten Patienten wiesen einen Tremor der Hände auf, bei zwei Patienten musste die Therapie aufgrund von gastrointestinalen Nebenwirkungen oder Arthralgien abgebrochen werden. Ein Patient erlitt eine Sepsis, während mehrere Patienten unter opportunistischen Infektionen litten (Tanko, 2005).

#### 5.2.5 Operative Therapie

Von den 18 beobachteten Patienten wurden insgesamt vier Patienten (22,2 %) während des Beobachtungszeitraumes kolektomiert. Zwei dieser Patienten erhielten zuvor IFX und Tacrolimus, zwei weitere Patienten IFX und CyA. Das Alter bei der Operation reichte von 20 bis zu 57 Jahren. Von der Erstdiagnose bis zum Zeitpunkt der Operationen vergingen zwischen 4,2 und 20,1 Jahre, im Mittel 9,9 Jahre. Die Dauer der Therapie mit IFX lag zwischen sieben und 30 Monaten, im Mittel bei 19 Monaten, die mit CyA dauerte zwischen einem und drei Monaten, im Mittel zwei Monate, ebenso die Therapie mit Tacrolimus. Daraus konnten keine statistischen Signifikanzen abgeleitet werden.

In der Literatur wird empfohlen, eine Kolektomie bereits nach einem Nichtansprechen einer medikamentösen Therapie von mehr als vier bis sieben Tagen durchzuführen. Außerdem wird empfohlen, nach einem Therapieversagen mit Immunsuppressiva oder Biologika eine dringliche Operationsindikation zu stellen (Dignass et al., 2011). Die auserwählten Patienten in dieser Analyse jedoch favorisierten trotz ausführlicher Aufklärung über die möglichen Therapieoptionen alle eine konservative medikamentöse Therapie, so dass nach einer erfolglosen „Second-line-Therapie“ mit IFX auch die Calcineurin-Inhibitoren CyA und Tacrolimus als „Third-line-Therapie“ zum Einsatz kamen. Die Indikation zur Operation bestand bei zwei Patienten in einer

Unverträglichkeit der Medikation, ein Patient erlitt ein toxisches Megakolon und bei einem weiteren Patienten war die konservative Therapie vollständig ausgeschöpft, so dass als letzte Option die Operation blieb.

Die Kolektomierate in dem untersuchten Patientengut beläuft sich auf 22,2 % für die mit CyA behandelten und 22,2 % für die mit Tacrolimus behandelten Patienten. In anderen Studien werden Operationsraten für CyA von 27 % (Lichtiger et al., 1994) und 68 % (E`Dean et al., 2011) angegeben. In einer Studie von D`Heans hingegen, in der eine Gruppe von jeweils 15 Patienten mit CyA und die zweite Gruppe mit Steroiden behandelt wurde, konnten keine signifikant unterschiedlichen Ergebnisse in der Vermeidung einer Kolektomie beschrieben werden (D`Heans, 2001). Während die Rate der Operationen in beiden Gruppen während des Studienendes bei 20 % lag, konnte nach einem Jahr ein Unterschied der mit CyA behandelten Patienten und der Kontrollgruppe festgehalten werden (33 % vs. 40 %). Moskovitz et al. zeigten in einer Studie aus Belgien aus dem Jahr 2006, dass bei 83 % der mit CyA behandelten Patienten, im Gegensatz zu denen mit Steroiden behandelten Patienten, eine Kolektomie vermieden werden konnte (Moskovitz, 2006). In einer Studie aus Japan von Ogata et al. wurde während der Beobachtungszeit von zwölf Wochen keine Operationen unter einer Therapie mit Tacrolimus beobachtet (Ogata et al., 2006), während sich in einer Studie von Baumgart et al. drei Patienten unter der Therapie mit Tacrolimus einer Kolektomie unterziehen mussten (Baumgart et al., 2003). In einer Studie der Universität Lübeck, in der 38 Patienten mit einer steroidrefraktären CU mit Tacrolimus behandelt wurden, mussten sich im Zeitraum von zwei Jahren 50 % der Patienten einer Kolektomie unterziehen (Tanko, 2005).

## **6. Zusammenfassung**

Bei der Colitis ulcerosa handelt es sich um ein Krankheitsbild, dessen vollständige Ätiologie und Pathogenese bisher unbekannt bleiben. Etwa ein Fünftel aller CU-Patienten erleiden im Verlauf ihrer Erkrankung einen schweren Schub. Ein Drittel dieser Patienten spricht nicht oder nur unzureichend auf eine Therapie mit Steroiden an, so dass bereits seit mehreren Jahren nach Therapiealternativen gesucht wird. Neben dem TNF- $\alpha$ -Inhibitor Infliximab, der seit 2006 in Deutschland zur „Second-line-Therapie“ der steroidrefraktären CU zugelassen ist und der in der Literatur als sehr erfolgreich beschrieben wird, werden auch die Calcineurin-Inhibitoren Ciclosporin A und Tacrolimus bei steroidrefraktären schweren Colitis-Schüben zur „Third-line-Therapie“ eingesetzt. Die Wirkung der Calcineurin-Inhibitoren beruht auf der verminderten Expression von T-Helferzellen, die in der Ätiologie der CU eine wesentliche Rolle zu spielen scheinen. Durch die T<sub>H</sub>-Zellen kommt es zu einem Ungleichgewicht der pro- und antiinflammatorischen Zytokine zugunsten der proinflammatorischen, wodurch eine Entzündung resultiert und aufrechterhalten wird.

Diese retrospektive Analyse an der Universitätsmedizin Rostock untersuchte den Nutzen und das Risiko einer „Third-line-Therapie“ mit CyA und Tacrolimus nach Versagen einer Therapie mit IFX bei steroidrefraktärer schwerer CU. Außerdem wurde die Dosierung der Steroide vor und während der Therapie beobachtet sowie ein Ansprechen der medikamentösen Therapie analysiert. Beobachtet wurden in einem Zeitraum von 6,7 Jahren 18 Patienten, die diese Kriterien erfüllten. Es wurden Beobachtungen nach einem, drei, sechs und zwölf sowie nach 24 Monaten dokumentiert und ausgewertet. Außerdem wurden die Patienten erfasst, die aufgrund einer Unverträglichkeitsreaktion die Therapie abbrechen mussten.

Vier der neun Patienten (44,4 %), die im Anschluss an eine nicht erfolgreiche IFX-Therapie CyA erhielten, wiesen nach einem Monat eine Remission auf. Bei weiteren vier Patienten (44,4 %) kam es zu einer deutlichen klinischen Besserung, so dass ein Ansprechen der Therapie von insgesamt 88,9% über drei Monate zu verzeichnen war. Nach sechs Monaten wurde eine Gesamtansprechrate von 55,6 % und nach zwölf sowie nach 24 Monaten von 33,3 % beobachtet.

Das Gesamtansprechen der mit Tacrolimus behandelten Patienten lag nach drei Monaten bei 55,6 %. Bei drei dieser Patienten (33,3 %) konnte eine Remission über zwölf Monate hinaus dokumentiert werden.

Die Therapie mit CyA musste bei einem der neun Patienten (11,1 %) aufgrund einer Unverträglichkeit, die sich in Form eines Anstieges der Leber- und Nierenwerte mit peripherer Ödemneigung sowie einem arteriellen Hypertonus manifestierte, abgebrochen werden. Unter der Therapie mit Tacrolimus wurde bei vier der neun (44,4 %) Patienten das Medikament aufgrund von unerwünschten Wirkungen abgesetzt. Als häufigste Nebenwirkung ist die Neurotoxizität zu nennen, die sich in Form eines Tremors der Hände manifestierte. Bei einem Patienten kam es zu einer systemischen Infektion mit Beginn einer Sepsis. Die unerwünschten Wirkungen und Unverträglichkeitsreaktionen waren nach Absetzen der Therapie reversibel. Ein weiterer Patient erlitt ein toxisches Megakolon, das die Indikation zur sofortigen Operation bot. Insgesamt mussten sich vier der 18 beobachteten Patienten (22,2 %) einer Operation unterziehen. Davon nahmen zum Zeitpunkt der Operation zwei Patienten (11,1 %) CyA und zwei Patienten (11,1 %) Tacrolimus ein, so dass sich kein statistisch signifikanter Unterschied ergab.

Bei fünf weiteren Patienten wurde ein erneuter konservativer Therapieversuch mittels Steroid-Stoßtherapie durchgeführt, ein Patient verstarb an den Folgen eines Unfalls.

Therapieerfolge waren in der Dosisreduzierung der Steroide zu dokumentieren. Vor Beginn der Therapie mit CyA wurden durchschnittlich 24,7 mg/d Steroide verabreicht, während es vier Wochen nach Beginn der Therapie noch 11,1 mg/d ( $p=0,008$ ) und nach zwölf Wochen 12,2 mg/d ( $p=0,011$ ) waren. Auch unter der Therapie mit Tacrolimus wurden ähnliche Ergebnisse beobachtet. Vor der Therapie mit Tacrolimus nahmen die Patienten durchschnittlich 38,1 mg/d Steroide ein, während es nach vier Wochen noch 13,9 mg/d ( $p=0,011$ ) und nach zwölf Wochen 16,3 mg/d ( $p=0,03$ ) waren.

Des Weiteren wurden die erhobenen Nebenkriterien wie das Alter der Patienten, das Alter bei Beginn der CU sowie das Zeitintervall von der Erstdiagnose bis hin zum Therapiebeginn mit den jeweiligen Medikamenten, der BMI und das Geschlecht auf mögliche Unterschiede hin untersucht. Bei keinem der genannten Kriterien ließen sich statistisch signifikante Unterschiede in der Therapie mit CyA oder Tacrolimus nachweisen ( $p>0,05$ ).

Abschließend kann durch diese Studie bestätigt werden, dass sowohl CyA als auch Tacrolimus in der Therapie der steroidrefraktären CU wirksam und nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung sicher anzuwenden sind. CyA weist hier einen tendenziellen Vorteil sowohl in der Ansprechrate als auch in der Rate der Nebenwirkungen auf. Für eine Langzeittherapie scheinen beide Medikamente jedoch ungeeignet zu sein, da das



Nebenwirkungsprofil mit der Dauer der Therapie zunimmt. Patienten mit einer schweren steroidrefraktären CU könnten jedoch von der Therapiealternative mit CyA oder Tacrolimus profitieren. Gerade in dieser konservativ nahezu ausgereizten Situation spielt die Interdisziplinarität die wichtigste Rolle, um einen geeigneten Operationszeitpunkt nicht zu verpassen.

## 7. Literaturverzeichnis

1. Akobeng AK, Zachos M. Tumor necrosis factor-alpha antibody for induction of remission in Crohn's disease. Cochrane Database Syst Rev 2004; 1: CD003574
2. Aylett SO (1971). Ileorectal anastomosis: review 1952-1968. Proc R Soc Med 64: 967
3. Barbara G, Xing Z, Hogaboam C, et al. Interleukin 10 gene transference prevents experimental colitis in rats. Gut 2000; 46: 344-349
4. Bargen JA. Chronic ulcerative colitis associated with malignant disease. Arch Surg 1928; 17: 561-565
5. Baumgart DC, Macdonald JK, Feagon B. Tacrolimus (FK506) for induction of remission in refractory ulcerative colitis. Cochrane Database of Systematic Reviews (Online) 2008: CD007216
6. Baumgart DC, Metzke D, Schmitz J, et al. Patients with active inflammatory bowel disease lack immature peripheral blood plasmacytoid and myeloid dendritic cells. Gut 2005; 54 (2): 228-236
7. Baumgart DC, Pintooff JP, Sturm A, et al. Tacrolimus is safe and effective in patients with severe steroid-refractory or steroid-dependent inflammatory bowel disease – a long-term follow-up. The American Journal of Gastroenterology 2006; 101: 1048-1056
8. Baumgart DC, Wiedemann B, Dignass AU. Rescue therapy with tacrolimus is effective in patients with severe and refractory inflammatory bowel disease. Alimentary Pharmacology & Therapeutics 2003; 17: 1273-1281
9. Bayless TM, Tokayer AZ, Polito JM, et al. Crohn's Disease: concordance for site and clinical type in affected family members-potential hereditary influences. 1996; Gastroenterol 111: 573-579
10. Bernstein CN, Blanchard JF, Kliever E, et al. Cancer risk in patients with inflammatory bowel disease: A population-based study. Cancer 2001; 91: 854-862
11. Bernstein CN, Blanchard JF, Rawsthorne P, et al. The prevalence of extraintestinal diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. Am J Gastroenterol 2001; 96: 1116-1122
12. Bernstein CN, Leslie WD, Leboff MS. AGA technical review on osteoporosis in gastrointestinal diseases. Gastroenterology 2003; 124: 795-841

13. Boas I. Ueber einen Fall von operativ geheilter Colitis ulcerosa. Dtsch Med Wochenschr 1903; 29: 196
14. Boirivant M, Fuss I, Chu A, et al. Oxazolone colitis: A murine model of T helper cells type 2 colitis treatable with antibodies to interleukin 4. J Exp Med 1998; 114: A980-A981
15. Bridger S, Lee J C W, Bjarnason I, et al. In siblings with similar genetic susceptibility for inflammatory bowel disease, smokers tend to develop Crohn's disease and non-smokers develop ulcerative colitis. Gut. 2002 July; 51(1): 21–25
16. Brüning A, Stange EF. Krankheitsbild. In: Colitis ulcerosa – Morbus Crohn (3. Auflage). Uni-Med-Verlag Bremen, London, Boston. 2009: 32-49
17. Bruns T, Schmidt C, Stallmach A. Calcineurin Inhibitors or Anti-TNF- $\alpha$  Agents in Severe Ulcerative Colitis: Available Options and Limitations. Z Gastroenterol 2012; 50: 296-406
18. Cacheux W, Seksik P, Lemann M, et al. Predictive factors of response to cyclosporine in steroid-refractory ulcerative colitis. The American Journal of Gastroenterology 2008; 103: 637-642
19. Calkins BM. A meta-analysis of the role of smoking in inflammatory bowel disease. Dig Dis Sci 1989; 14: 1841-1854
20. Cambell S, Travis S, Jewell D. Cyclosporine use in acute ulcerative colitis: a long-term experience. European Journal of Gastroenterology & Hepatology 2005; 17: 79-84
21. Carbonnel F, Boruchowicz A, Duclos B, et al. Intravenous cyclosporine in attacks of ulcerative colitis: short-term and long-term responses. Dig Dis Sci 1996; 41: 2471-2476
22. Cheifetz A, Smedley M, Martin S, et al. The incidence and management of infusion reactions to Infliximab: A large center experience. Am J Gastroenterol 2003; 98 (6): 1315-1324
23. Cho JH. Inflammatory bowel disease: genetic and epidemiologic considerations. World J Gastroenterol 2008; 14: 338-347
24. Christodoulou DK, Katsanos M, et al. Frequency of extraintestinal manifestations in patients with inflammatory bowel disease in Northwest Greece and review of the literature. Dig Liver Dis 2002; 34: 781-786

25. Claessen MM, Lutgens MW, van Buuren HR, et al. More right-sided IBD associated colorectal cancer in patients with primary sclerosing cholangitis. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 1331–1336
26. Cohen RD, Brodsky AL, Hanauer SB. A comparison of the quality of life in patients with severe ulcerative colitis after total colectomy versus medical treatment with intravenous cyclosporine. *Inflammatory Bowel Diseases* 1999; 5: 1-10
27. Colombel JF, Grandbastien B, Gower-Rousseau C, et al. Clinical characteristics of Crohn's disease in 72 families. *Gastroenterol* 1996; 111: 604-607
28. D'Heans G, Baert F, van Assche G, et al. Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomized trial. *Lancet* 2008; 371: 660-667
29. D'Heans G, Lemmers L, Geboes K, et al. Intravenous cyclosporine versus intravenous corticosteroids as single therapy for severe attacks of ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2001; 120: 1323-1329
30. D'Heans G, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. A review of activity indices and efficacy end point for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis. *Gastroenterol* 2007; 132: 763-786
31. Dignass A, Preiß JC, Aust DE, et al. Aktualisierte Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der Colitis ulcerosa 2011 – Ergebnisse einer Evidenzbasierten Konsensuskonferenz. *Z Gastroenterol* 2011; 49: 1276-1341
32. Dignass A. Fortschritte in der Ätiologie- und Pathogeneseforschung der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen. In: *Internist*. Springer-Verlag 1998; 39: 1004-1012
33. Duchmann R. Klinik der extraintestinalen Manifestation und assoziierte Erkrankungen (ohne Karzinome). In: Hoffmann JC, Kroesen AJ, Klum B; *Chronisch entzündliche Darmerkrankungen*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York. 2009; 3.4: 94-100
34. E'Dean K, Hikaka J, Huakau JT, Walmsley RS. Infliximab or Cyclosporine for Acute Severe Ulcerative Colitis: A retrospective analysis. *Gastroenterology* 2011
35. Ekbohm A. The Changing Epidemiology of IBD. *Inflammatory Bowel Disease, Clinical Gastroenterology* 2011

36. Ekblom A, Helmick C, Zack M, et al. Ulcerative colitis and colorectal cancer. A population-based study. *N Engl J Med* 1990; 323: 1228-1233
37. Emmrich J. Labordiagnostik. In: Hoffmann JC, Kroesen AJ, Klum B; Chronisch entzündliche Darmerkrankungen. Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York. 2009; 3.8: 130-131
38. Farmer RG. Ulcerative colitis. Chapter 76, Part 2. Clinical feature. In: Haubrich WS, Schaffner F, Berk JE, eds. *Bockus Gastroenterology*. 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 1995: 1338-1363
39. Fellermann K, Fleig E. In: *Colitis ulcerosa – Morbus Crohn*. Stange EF, Uni-Med. 2009; 3: 56-61
40. Fellermann K, Rudolph B, Witthoft T, et al. Sweet syndrome and erythema nodosum in ulcerative colitis, refractory to steroids: Successful treatment with Tacrolimus. *Med Klin* 2001; 96: 105-108
41. Feuerbach S, Schölmerich J. Chronisch entzündliche Darmerkrankungen: Morbus Crohn und Cilitis ulcerosa. In: *Radiologe*. 2000 – 40 Springer-Verlag 2000; Teil 1: 327
42. Franke A, Balschun T, Karlsen TH, et al. Replication of signals from recent studies of Crohn's disease identifies previously unknown disease loci for ulcerative colitis. *Nat Genet* 2008; 40: 713-715
43. Friend DR. Review article: Issues in oral administration of locally acting glucocorticosteroids for treatment of inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12: 591-603
44. Fruman D, Burakoff S, Bierer B. Immunophilins in protein folding and immunosuppression. *FASEB J* 1994; 8: 391-400
45. Gersemann M, Becker S, Kübler I, et al. Differences in goblet cell differentiation between Crohn's disease and ulcerative colitis. 2009; *Differentiation* 77: 84-94
46. Giaglis S, Mimidis K, Papadopoulos V, et al. Increased frequency of mutations in the gene responsible for familial Mediterranean fever (MEFV) in a cohort of patients with ulcerative colitis: evidence for a potential disease-modifying effect? *Dig Dis Sci* 2006; 51 (4): 687-692
47. Gomes P, du Boulay C, Smith CL, Holdtsock G. Relationship between disease activity indices and colonoscopic findings in patients with colonic inflammatory bowel disease. *Gut* 1986; 27: 92-95

48. Hampe J, Cuthbert A, Croucher PJP, et al. An insertion mutation in the NOD2 gene predisposes to Crohn's Disease in the German and Britain populations. *Lancet* 2001; 357: 1925-1928
49. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al. Maintenance Infliximab for Crohn's disease: The ACCENT I randomized trial. *Lancet* 2002; 359 (9317): 1541-1549
50. Hendriksen C, Kreiner S, Binder V. Long-term prognosis in ulcerative colitis based a results from a regional patient group from the country of Copenhagen. *Gut* 1985; 26: 158-163
51. Herold und Mitarbeiter. In *Innere Medizin*; 2006; 415-419
52. Herrlinger K. Konservative Therapie. In: *Colitis ulcerosa – Morbus Crohn/Eduard F. Stange*. Uni-Med Verlag Bremen, London, Boston. 2009; 5: 110-119
53. Herrlinger KR, Fellermann K, Stange EF. Tacrolimus – finally! *Gut* 2006; 55: 1224-1225
54. Herrlinger K, Fellermann K, Stange EF. Standardtherapie der Colitis ulcerosa. *Internist* 2002; 43: 1367-1375
55. Heuschen G, Heuschen UA. Operationsindikationen und Verfahrenswahl bei Colitis ulcerosa. In: Hoffmann JC, Kroesen AJ, Klum B; *Chronisch entzündliche Darmerkrankungen*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York. 2009; 6.5: 325-334
56. Heuschen G, Leowardi C, Hinz U, Schmidt J, Heuschen UA. Surgical Treatment of Ulcerative Colitis: Importance of Indications, Technique, and Long-Term Follow-up for Quality of Outcome. *Viszeralchirurgie* 2004; 39(5): 369-383
57. Hoffmann JC, Kroesen AJ, Klump B. *Chronisch entzündliche Darmerkrankungen* (2. Auflage). Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York. 2009: 8
58. Hoffmann JC, Zeitz M, Bischoff SC, et al. Diagnostik und Therapie der Colitis ulcerosa: Ergebnisse einer evidenzbasierten Konsensuskonferenz der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen zusammen mit dem Kompetenznetz chronisch entzündliche Darmerkrankungen. *Leitlinien der DGVS. Z Gastroenterol* 2004; 42: 979-1032
59. Hoffmann JC. Grundprinzipien der CED-Behandlung. In: Hoffmann JC, Kroesen AJ, Klum B; *Chronisch entzündliche Darmerkrankungen*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York. 2009; 4.1: 180-182

60. Holtmann M, Neurath F. Intestinales Immunsystem. In: Hoffmann JC, Kroesen AJ, Klum B; Chronisch entzündliche Darmerkrankungen. Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York. 2009; 2.2: 26-31; 2.3:32-53
61. Holtmann MH, Schulz M, Galle PR, et al. Functional relevance of soluble TNF-alpha, transmembrane TNF-alpha and TNF-signal transduction in gastrointestinal diseases with special reference to inflammatory bowel disease. Z Gastroenterol 2002; 40 (8): 587-600
62. Hyams J, Crandall W, Kugathasan S, et al. Induction and maintenance infliximab therapy for the treatment of moderate-to-severe Crohn's disease in children. Gastroenterol 2007; 132 (3): 863-873
63. Järnerot G, Hertervig E, Friis-Liby I, et al. Infliximab as Rescue Therapy in Severe to Moderately Severe Ulcerative Colitis: A Randomized, Placebo-Controlled Study. Gastroenterology 2005;128: 1805-1811.
64. Jenss H. Geschichte der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED). In Hoffmann JC, Kroesen AJ, Klump B: Chronisch entzündliche Darmerkrankungen. Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York. 2008: 2-5
65. Jewell DP. Ulcerative colitis. Chapter 104. In: Feldmann M. Friedman LS, Sleisenger MH, eds. Gastrointestinal and liver disease: Pathophysiology, diagnosis, management. 7<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Saunders Company; 2002: 2039-2067
66. Kaefer V, Resch K. Hannover. Antiphlogistika und Immuntherapeutika – Pharmakotherapie der Entzündung und des Immunsystems-. In: Aktories K, Förstermann U, Hofmann F, Starke K; Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. Elsevier GmbH München, Urban&Fischer Verlag 2005; 16: 373-375; 392-393
67. Kirsner JB. Historical aspects of inflammatory bowel disease. J Clin Gastroenterol 1988; 10(3): 286-297
68. Kirsner JB. Historical origins of current IBD concepts. World J Gastroenterol 2001; 7(2): 175-184
69. Klump B. CED-assoziierte kolorektale Karzinome: Prävention und Überwachungsstrategien. In: Hoffmann JC, Kroesen AJ, Klum B; Chronisch entzündliche Darmerkrankungen. Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York. 2009; 3.5.2: 102-107

70. Knight DM, Trinh H, Le J, et al. Construction and initial characterization of a mouse-human chimeric anti-TNF antibody. *Mol Immunol*. 1993; 30: 1443-1453
71. Kuhn R, Lohler J, Rennick D, et al. Interleukin-10-deficient mice develop chronic enterocolitis. *Cell* 1993; 75 (2): 263-274
72. Laukoetter MG, Mennigen R, Hannig CM et al. In: *Intestinal Cancer Risk in Crohn's Disease: A Meta-Analysis*. *J Gastrointest Surg*; 2011; 15: 576–583
73. Lehnert H, Märker-Hermann E, Meyer J, Mössner J, Neubauer A. Chronisch entzündliche Darmerkrankungen, Pathophysiologie und Therapie. In: *Internist, Springer Medizin Verlag* 2009; *Der Internist* 10: 1229-1247
74. Lennard-Jones JE, Melville DM, Morson B, et al. (1990) Precancer and cancer in extensive ulcerative colitis: findings among 401 patients over 22 years. *Gut* 31: 800
75. Lichtenstein DR. Hepatobiliary manifestations of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* 1999; 28 (2): 491-513
76. Lichtiger S, Present DH, Kornbluth A, et al. Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. *The New England Journal of Medicine* 1994; 330: 1841-1845
77. Lügering A, Schmidt M, Luger N, et al. INF induces apoptosis in monocytes from patients with chronic active Crohn's disease by using a caspase-dependent pathway. *Gastroenterol* 2001; 121 (5): 1145-1157
78. Meucci G, Vecchi M, Astegiano M, et al. On behalf of the gruppo di Studio per le Malattie Infiammatorie Intestinali (GSMII). The natural history of ulcerative proctitis: A multicenter retrospective study. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 569-473
79. Mir-Madjlessi SH, Farmer RG, Easley KA, Beck GJ. Colorectal and extracolonic malignancy in ulcerative colitis. *Cancer* 1986; 58: 1569
80. Moskovitz DN. Incidence of colectomy During Long-term Follow-up After Cyclosporine-Induced Remission of Severe Ulcerative Colitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, Volume 4, Issue 12, December 2006: Page 1551
81. Murray CD. Psychogenic factors in the etiology of ulcerative colitis und bloody diarrhea. *AM J Sci* 1930; 180: 239-243



82. Myren J. Inflammatory bowel disease – a historical perspective. In: De Dombal FM, Myren J. Bouchier IAD et al., eds. Inflammatory bowel disease. Some international data and reflections. Oxford: Oxford University Press; 1986: 7-28
83. Ochsenkühn T, Sackmann M, Göke B. Infliximab for acute, not steroidrefractory ulcerative colitis: a randomized pilot study. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 2004; 16: 1167-1171
84. Ogata H, Matsui T, Nakamura M, et al. A randomized dose finding study of oral Tacrolimus (FK506) therapy in refractory ulcerative colitis. *Gut* 2006; 55: 1255-1262
85. Ogata H, Kato J, Hirai F, et al. Double-blind, placebo-controlled trial of oral Tacrolimus (FK506) in the management of hospitalized patients with steroid-refractory ulcerative colitis. Japan, 2011.
86. Orchard TR, Wordsworth BP, Jewell DP. Peripheral arthropathies in inflammatory bowel disease: their articular distribution and natural history. *Gut* 1998; 42: 387-391
87. Palm O, Moum B, Jahnsen J, et al. The prevalence and incidence of peripheral arthritis in patients with inflammatory bowel disease, a prospective population-based study (the IBSEN study). *Rheumatology (Oxford)* 2001; 40: 1256-1261
88. Penforis A, Kury-Paulin S. Immunosuppressive drug-induced diabetes. *Diabetes & Metabolism* 2006; 32: 539-546
89. Powell-Tuck J, Day DW, Buckell NA, Wadsworth J, Lennard-Jones JE. Correlations between defined sigmoidoscopic appearance and other measure of disease activity in ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 1982; 27: 533-537
90. Preiß J, Siegmund B. Biologika bei CED. In: Hoffmann JC, Kroesen AJ, Klum B; Chronisch entzündliche Darmerkrankungen. Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York. 2009; 4.4: 212-218
91. Rachmilewitz D. Coated mesalazine (5-aminosalicylic acid) versus sulphasalazine in the treatment of the active ulcerative colitis: A randomised trial. *Bmj* 1989; 298: 82-86
92. Radon K, Windstetter D, Poluda AL, et al. Contact with farm animals in early life and juvenile inflammatory bowel disease: A case-control study. *Pediatrics* 2007; 120(2): 354-361
93. Rao SS, Holdsworth CD, Read NW. Symptoms and stool patterns in patients with ulcerative colitis. *Gut* 1988; 29: 342-345

94. Reese GE, Lovegrove RE, Tilney HS, et al. The effect of Crohn's disease on outcomes after restorative proctocolectomy. *Dis Colon Rectum* 2007; 50: 239
95. Reinshagen M, Fölsch UR. In: Extraintestinale Manifestationen bei Colitis ulcerosa. *Z Gastroenterol* 2004; 42: 1033-1037
96. Rosh JR, Gross T, Mamula P, et al. Hepatosplenic T-cell lymphoma in adolescents and young adults with Crohn's disease: A cautionary tale? *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13 (8): 1024-1030
97. Rubin DT, Rothe JA, Hetzel JT, et al. Are dysplasia and colorectal cancer endoscopically visible in patients with ulcerative colitis? *Gastrointest Endosc* 2007; 65: 998–1004
98. Rutgeerts P and coworkers. The ACT trial experience. *UEGW* 2005, Copenhagen
99. Rutgeerts P, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al. Comparison of scheduled and episodic treatment strategies of Infliximab in Crohn's disease. *Gastroenterol* 2004; 126 (2): 402-426
100. Salupere R. Inflammatory bowel disease in Estonia: A prospective epidemiologic study 1993-1998. *World J Gastroenterol* 2001; 7(3): 387-388
101. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, et al. INF maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med* 2004; 350 (9): 876-885
102. Sari S, Egritas O, Dalgic B. The familial Mediterranean fever (MEFV) gene may be a modifier factor for inflammatory bowel disease in infancy. *Eur J Pediatr* 2008; 167 (4): 291-393
103. Sartor RB. Microbial influences in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterol* 2008; 134 (2): 577-594
104. Sartor RB. Therapeutic manipulation of the enteric microflora in inflammatory bowel diseases: Antibiotics, probiotics and prebiotics. *Gastroenterol* 2004; 126 (6): 1620-1633
105. Satsangi J, Jewell DP, Bell JI. The genetics of inflammatory bowel disease. 1997; *Gut* 40: 572-574
106. Satsangi J, Parkes M, Louis E, et al. Two stage genomewide search in inflammatory bowel disease provides evidence for susceptibility loci on chromosomes 3,7 and 12. *Nat Genet*, 1996; 14: 199-202
107. Scarpa R, del Puente A, D'Arienzo A, et al. The arthritis of ulcerative colitis: clinical and genetic aspects. *J Rheumatol* 1992; 19: 373-377

108. Schmitz H, Barmeyer C, Fromm M, et al. Altered tight junction structure contributes to the impaired epithelial barrier function in ulcerative colitis. *Gastroenterol* 1999; 116: 301-309
109. Schölmerich J. Extraintestinale Symptome bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen. *Dtsch. Med. Wschr.* 1989; 114: 911-913
110. Schreiber S. Genetische Ätiologie der CED. In: Hoffmann JC, Kroesen AJ, Klum B; Chronisch entzündliche Darmerkrankungen. Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York. 2009; 2.2: 25-31
111. Seo M, Okada M, Maeda K, Oh K. Correlation between endoscopic severity and the clinical activity index in ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 2124-2129
112. Shibolet O, Regushevskaya E, Brezis M, et al. Cyclosporine A for induction of remission in a severe ulcerative colitis. *Cochrane Database of Systematic reviews (Online)* 2005: CD004277
113. Shivananda S, Lennard-Jones JE, Logan R, et al. Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: Is there a difference between North and South? Results of a European collaborative study on inflammatory bowel disease (EC-IBD). *Gut* 1996; 39: 690-697
114. Soetikno RM, Lin OS, Heidenreich PA, et al. Increased risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2002; 56: 48–54
115. Solomon MJ, Schnitzler MS. (1998) Cancer and inflammatory bowel disease: bias, epidemiology, surveillance and treatment. *World J Surg* 22: 352
116. Stange EF, Travis S, Vermeire S, et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: Definitions and diagnosis. *J Crohn's Colitis* 2008; 2: 1-23
117. Stange EF. Colitis ulcerosa – Morbus Crohn/Eduard F. Stange. Uni-Med Verlag Bremen, London, Boston. 1999; 2: 20-24, 32-38; 5: 110-119
118. Stichtenoth DO. Pharmakologie der Substanzgruppen. In: Hoffmann JC, Kroesen AJ, Klum B; Chronisch entzündliche Darmerkrankungen. Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York. 2009; 4.2: 183-198
119. Tanko Z. Behandlung therapierefraktärer chronisch entzündlicher Darmerkrankungen mit Tacrolimus. Inauguraldissertation – retrospektive Studie – der Universität Lübeck; 2005

120. Timna Naftali MD. Cyclosporine for Severe Ulcerative Colitis. IMAJ Vol. 2; 2000: 588-591
121. Tracey D, Klareskog L, Sasso EH, et al. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: A comprehensive review. Pharmacol Ther 2008; 117 (2): 244-279
122. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. Br Med J 1955; 2: 1041-1048
123. Vlam de F, Mielants H, Cuvelier C, et al. Spondylarthropathy is underestimated in inflammatory bowel disease: prevalence and HLA association. J Rheumatol 2000; 27: 2860-2865
124. Yang H, Rotter JI. Genetics of inflammatory bowel disease. In: Targan SR. Shanahan F (eds) Inflammatory bowel disease: from bench to bedside. Williams & Wilkins, Baltimore, Philadelphia, Hong Kong; 1997: 32-64
125. Yildirim B, Tuncer C, Kan D, et al. MEFV gene mutations and its impact on the clinical course in ulcerative colitis patients. Rheumatol Int. Springer-Verlag 2010; 1-8
126. Yoshimura N, Oka T. FK 506, a new immunosuppressive agent: A review. J Immunoal Immunopharmacol 1990; 10: 32-36

## **8. Anhang**

### **8.1. Tabellen- und Abbildungsverzeichnis**

|          |   |
|----------|---|
| Tab. 1   | Symptome der Colitis ulcerosa bei Erstmanifestation   |
| Tab. 2   | Autoantikörper bei CED  |
| Tab. 3   | Endoskopische Differentialdiagnose MC/CU  |
| Tab. 4   | Truelove-Witts-Index  |
| Tab. 5   | Rachmilewitz-Index  |
| Tab. 6   | Signifikanzniveau der relevanten Merkmale der Therapiegruppe I und II   |
|          |   |
| Abb. 1:  | Indikationen der operativen Therapie  |
| Abb. 2:  | Zeitintervall von der ED der CU bis medikamentöser Therapiebeginn in Jahren   |
| Abb. 3:  | Dauer der Therapie mit Infliximab in Monaten  |
| Abb. 4:  | Klinische Besserung unter der Therapie mit Infliximab   |
| Abb. 5:  | Therapieabbruch unter der Therapie mit Infliximab   |
| Abb. 6:  | Geschlechterverteilung der Therapie mit Ciclosporin A und Tacrolimus  |
| Abb. 7:  | Dauer der Therapie mit Ciclosporin A in Monaten   |
| Abb. 8:  | Dauer der Therapie mit Tacrolimus in Monaten  |
| Abb. 9:  | Vergleich der Remissionszeiten der Gruppe I und Gruppe II   |
| Abb. 10: | Vergleich der klinischen Besserung der Gruppe I und Gruppe II   |
| Abb. 11: | Überblick über die Remission und die klinische Besserung in der Ciclosporin A- und Tacrolimus-Therapie zu den verschiedenen Zeitpunkten der jeweilig gebildeten Gruppen |
| Abb. 12: | Vergleich des Therapieabbruchs in Gruppe I und Gruppe II  |
| Abb. 13: | Tägliche Steroiddosis vor und während der Therapie mit Ciclosporin A  |
| Abb. 14: | Vergleich der Steroidgesamtdosis vier Wochen vor und vier Wochen nach Therapiebeginn mit Ciclosporin A  |
| Abb. 15: | Tägliche Steroiddosis vor und während der Therapie mit Tacrolimus   |
| Abb. 16: | Vergleich der Steroidgesamtdosis vier Wochen vor und vier Wochen nach Therapiebeginn mit Tacrolimus   |
| Abb. 17: | Anzahl der Operationen unter laufender Therapie   |
| Abb. 18: | Zeitintervall der medikamentösen Therapie bis zur Operation   |

## 8.2 Datenerhebungsbogen

Seite 1

|      |  |       |  |
|------|--|-------|--|
| Nr.: |  | Name: |  |
|------|--|-------|--|

|                       |  |
|-----------------------|--|
| Bearbeitungsdatum/Nr. |  |
|-----------------------|--|

|  |
|--|
| Datenerhebungsbogen<br>Melanie Pflugmacher |
|--|

|    |   |   |  |                   |        |             |  |        |  |            |        |  |  |         |  |  |        |  |  |
|----|---|---|--|-------------------|--------|-------------|--|--------|--|------------|--------|--|--|---------|--|--|--------|--|--|
| 1  | Name                                      |   |  |                   |        |             |  |        |  |            |        |  |  |         |  |  |        |  |  |
| 2  | Vorname                                   |   |  |                   |        |             |  |        |  |            |        |  |  |         |  |  |        |  |  |
| 3  | Geb.-Datum                                |   |  |                   |        |             |  |        |  |            |        |  |  |         |  |  |        |  |  |
| 4  | Adresse                                   |   |  |                   |        |             |  |        |  |            |        |  |  |         |  |  |        |  |  |
| 5  | Hausarzt                                  |   |  |                   |        |             |  |        |  |            |        |  |  |         |  |  |        |  |  |
| 6  | Geschlecht                                |   |  |                   |        |             |  |        |  |            |        |  |  |         |  |  |        |  |  |
| 7  | Größe/Gewicht/BMI                         | cm  |  | kg                |        |             |  |        |  |            |        |  |  |         |  |  |        |  |  |
| 8  | Alter bei Beginn der Therapie             | a   |  | kg/m <sup>2</sup> |        |             |  |        |  |            |        |  |  |         |  |  |        |  |  |
| 9  | Diagnose                                  | Colitis ulcerosa  |  |                   |        |             |  |        |  |            |        |  |  |         |  |  |        |  |  |
| 10 | Krankheitsbeginn/-Dauer                   | a   |  | mon               |        |             |  |        |  |            |        |  |  |         |  |  |        |  |  |
| 11 | Befallsmuster                             |   |  |                   |        |             |  |        |  |            |        |  |  |         |  |  |        |  |  |
| 12 | Verlaufsform                              |   |  |                   |        |             |  |        |  |            |        |  |  |         |  |  |        |  |  |
| 13 | aktuelle Medikation                       |   |  |                   |        |             |  |        |  |            |        |  |  |         |  |  |        |  |  |
| 14 | bisherige Medikation                      |   |  |                   |        |             |  |        |  |            |        |  |  |         |  |  |        |  |  |
| 15 | aktueller Gesundheitszustand              |   |  |                   |        |             |  |        |  |            |        |  |  |         |  |  |        |  |  |
| 16 | extraintestinale Komplikationen           |   |  |                   |        |             |  |        |  |            |        |  |  |         |  |  |        |  |  |
| 17 | Komplikationen                            |   |  |                   |        |             |  |        |  |            |        |  |  |         |  |  |        |  |  |
| 18 | Bisherige Operationen                     |   |  |                   |        |             |  |        |  |            |        |  |  |         |  |  |        |  |  |
| 19 | Begleiterkrankungen                       |   |  |                   |        |             |  |        |  |            |        |  |  |         |  |  |        |  |  |
| 20 | Medikation vor IFX, Ciclo, Tacrolimus     | CS: Gesamt: 0,0 g AZ: Gesamt: 0,0 g ME: Gesamt: 0,0 g Andere: |  |                   |        |             |  |        |  |            |        |  |  |         |  |  |        |  |  |
| 22 | Medikation während IFX, Ciclo, Tacrolimus | CS: Gesamt: 0,0 g AZ: Gesamt: 0,0 g ME: Gesamt: 0,0 g Andere: |  |                   |        |             |  |        |  |            |        |  |  |         |  |  |        |  |  |
| 23 | Medikation nach IFX, Ciclo, Tacrolimus    | CS: Gesamt: 0,0 g AZ: Gesamt: 0,0 g ME: Gesamt: 0,0 g Andere: |  |                   |        |             |  |        |  |            |        |  |  |         |  |  |        |  |  |
| 24 | Allergien                                 |   |  |                   |        |             |  |        |  |            |        |  |  |         |  |  |        |  |  |
| 25 | Indikation für Therapie mit...            | Infliximab  |  |                   |        | Ciclosporin |  |        |  | Tacrolimus |        |  |  |         |  |  |        |  |  |
| 26 | Dosis                                     |   |  |                   |        |             |  |        |  |            |        |  |  |         |  |  |        |  |  |
| 27 | Intervall                                 |   |  |                   |        |             |  |        |  |            |        |  |  |         |  |  |        |  |  |
| 28 | Verlauf der Therapie                      | Art:  |  |                   | Zeit:  |             |  | Dauer: |  |            | Art:   |  |  | Zeit:   |  |  | Dauer: |  |  |
| 29 | → Infektionen                             |   |  |                   |        |             |  |        |  |            |        |  |  |         |  |  |        |  |  |
| 30 | → ...                                     |   |  |                   |        |             |  |        |  |            |        |  |  |         |  |  |        |  |  |
| 31 |   | 1 Mon.  |  |                   | 3 Mon. |             |  | 6 Mon. |  |            | 9 Mon. |  |  | 12 Mon. |  |  |        |  |  |
|    | Therapie-<br>erfolg                       | Prednisolon   |  |                   |        |             |  |        |  |            |        |  |  |         |  |  |        |  |  |
|    |   | Remicade  |  |                   |        |             |  |        |  |            |        |  |  |         |  |  |        |  |  |
|    |   | Ciclosporin   |  |                   |        |             |  |        |  |            |        |  |  |         |  |  |        |  |  |
|    |   | Prograf   |  |                   |        |             |  |        |  |            |        |  |  |         |  |  |        |  |  |
| 32 | Unverträglichkeitsreaktionen              |   |  |                   |        |             |  |        |  |            |        |  |  |         |  |  |        |  |  |
| 33 | Nebenwirkungen                            |   |  |                   |        |             |  |        |  |            |        |  |  |         |  |  |        |  |  |
| 34 | Grund für Therapieabbruch                 |   |  |                   |        |             |  |        |  |            |        |  |  |         |  |  |        |  |  |
|    | KH-Aufenthalte                            | Male:   |  |                   | in:    |             |  |        |  |            |        |  |  |         |  |  |        |  |  |
| 35 | KH-Aufenthalte vorher                     | von:  |  |                   | bis:   |             |  | von:   |  |            | bis:   |  |  |         |  |  |        |  |  |
|    |   | von:  |  |                   | bis:   |             |  | von:   |  |            | bis:   |  |  |         |  |  |        |  |  |
| 36 | KH-Aufenthalte währenddessen              | von:  |  |                   | bis:   |             |  | von:   |  |            | bis:   |  |  |         |  |  |        |  |  |
|    |   | von:  |  |                   | bis:   |             |  | von:   |  |            | bis:   |  |  |         |  |  |        |  |  |
| 37 | KH-Aufenthalte nachher                    | von:  |  |                   | bis:   |             |  | von:   |  |            | bis:   |  |  |         |  |  |        |  |  |
|    |   | von:  |  |                   | bis:   |             |  | von:   |  |            | bis:   |  |  |         |  |  |        |  |  |
| 38 | Raucherstatus                             |   |  |                   |        |             |  |        |  |            |        |  |  |         |  |  |        |  |  |
| 39 | Operationen nachher                       |   |  |                   |        |             |  |        |  |            |        |  |  |         |  |  |        |  |  |

## Seite 2

|      |       |                       |  |
|------|-------|-----------------------|--|
| Nr.: | Name: | Bearbeitungsdatum/Nr. | Datenerhebungsbogen<br>Melanie Pflugmacher |
|      |       |                       |  |

[illegible]

|        |  |   |   |        |
|--------|--|---|---|--------|
| leicht | kein Kriterium aus II oder III                               | l | → | leicht |
| mäßig  | mindestens ein Kriterium II, kein Kriterium III              | m | → | mäßig  |
| schwer | Stuhlfrequenz >5/d und mindestens ein weiteres Kriterium III | s | → | schwer |

## Seite 3

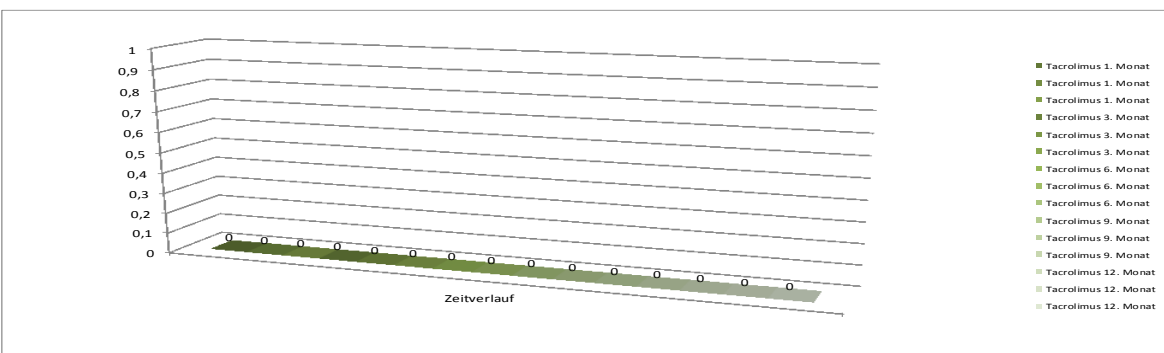
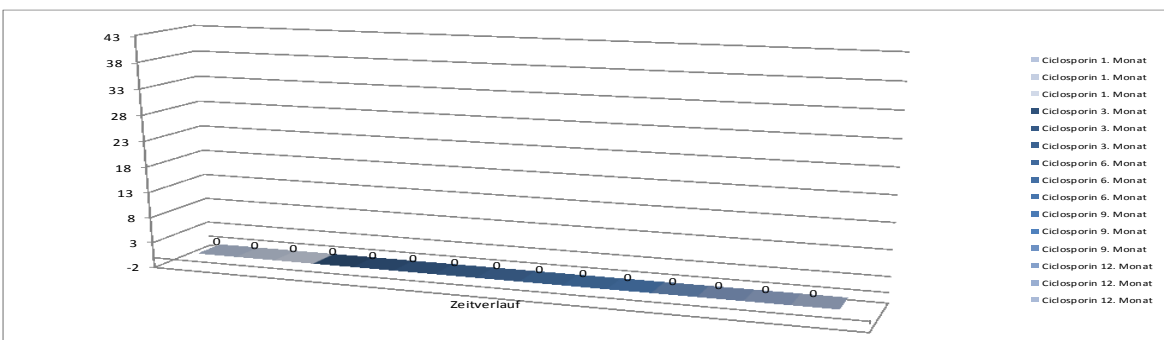
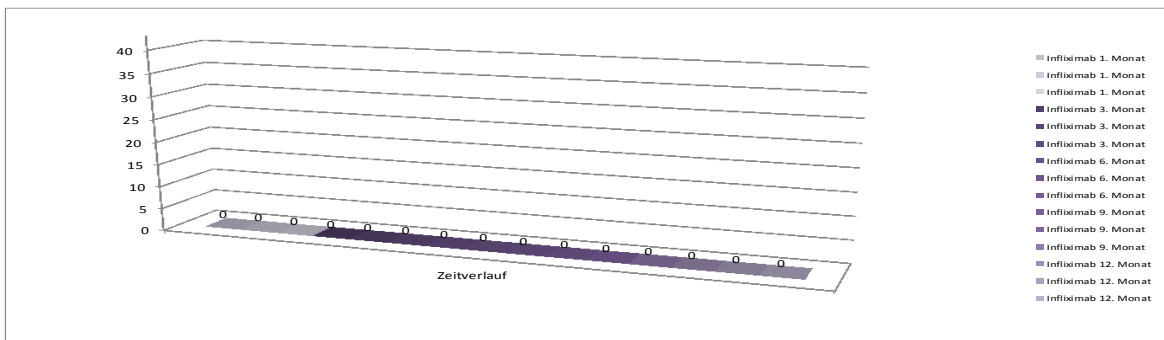
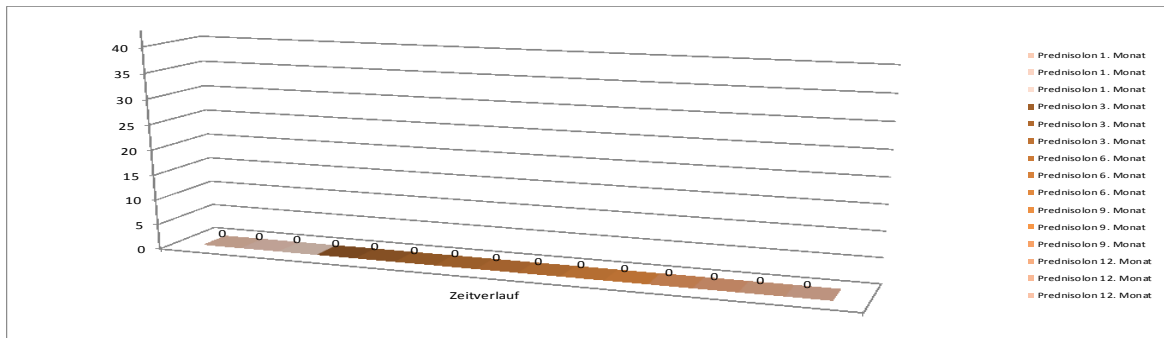
|      |  |       |  |                       |  |  |
|------|--|-------|--|-----------------------|--|--|
| Nr.: |  | Name: |  | Bearbeitungsdatum/Nr. |  | Datenerhebungsbogen<br>Melanie Pflugmacher |
|      |  |       |  |                       |  |  |

[illegible]

|      |  |       |  |  |
|------|--|-------|--|--|
| Nr.: |  | Name: |  | <b>Datenerhebungsbogen</b><br><i>Melanie Pflugmacher</i> |
|------|--|-------|--|--|

|                       |
|-----------------------|
| Bearbeitungsdatum/Nr. |
|                       |

| Medikament          | Punkte nach Rachmilewitz |  |  |  |          |  |  |  |          |  |  |  |           |  |  |  |
|---------------------|--------------------------|--|--|--|----------|--|--|--|----------|--|--|--|-----------|--|--|--|
| Prednisolon         |                          |  |  |  |          |  |  |  |          |  |  |  |           |  |  |  |
| Infliximab=Remicade |                          |  |  |  |          |  |  |  |          |  |  |  |           |  |  |  |
| Ciclosporin         |                          |  |  |  |          |  |  |  |          |  |  |  |           |  |  |  |
| Tacrolimus=Prograf  |                          |  |  |  |          |  |  |  |          |  |  |  |           |  |  |  |
|                     | 3. Monat                 |  |  |  | 6. Monat |  |  |  | 9. Monat |  |  |  | 12. Monat |  |  |  |





[illegible]

|      |       |                                 |  |
|------|-------|---------------------------------|--|
| Nr.: | Name: | Bearbeitungsdatum/Nr.:<br>_____ | Datenerhebungsbogen<br>Melanie Pflugmacher |
|------|-------|---------------------------------|--|

[illegible][illegible][illegible][illegible]

|      |  |       |  |
|------|--|-------|--|
| Nr.: |  | Name: |  |
|------|--|-------|--|

|                       |  |
|-----------------------|--|
| Bearbeitungsdatum/Nr. |  |
|-----------------------|--|

|  |
|--|
| Datenerhebungsbogen<br>Melanie Pflugmacher |
|--|

|               |  |
|---------------|--|
| Beiblatt Nr.: |  |
|---------------|--|

|     |  |
|-----|--|
| 1   |  |
| 2   |  |
| 3   |  |
| 4   |  |
| 5   |  |
| 6   |  |
| 7   |  |
| 8   |  |
| 9   |  |
| 10  |  |
| 11  |  |
| 12  |  |
| 13  |  |
| 14  |  |
| 15  |  |
| 16  |  |
| 17  |  |
| 18  |  |
| 19  |  |
| 20  |  |
| 21  |  |
| 22  |  |
| 23  |  |
| 24  |  |
| 25  |  |
| 26  |  |
| 27  |  |
| 28  |  |
| 29  |  |
| 30  |  |
| 31  |  |
| 32  |  |
| 33  |  |
| 34  |  |
| 35  |  |
| 36  |  |
| 37  |  |
| 38  |  |
| 39  |  |
| 40  |  |
| 41  |  |
| 42  |  |
| 43  |  |
| 44  |  |
| 45  |  |
| 46  |  |
| 47  |  |
| 48  |  |
| 49  |  |
| 50  |  |
| 51  |  |
| 52  |  |
| 53  |  |
| 54  |  |
| 55  |  |
| 56  |  |
| 57  |  |
| 58  |  |
| 59  |  |
| 60  |  |
| 61  |  |
| 62  |  |
| 63  |  |
| 64  |  |
| 65  |  |
| 66  |  |
| 67  |  |
| 68  |  |
| 69  |  |
| 70  |  |
| 71  |  |
| 72  |  |
| 73  |  |
| 74  |  |
| 75  |  |
| 76  |  |
| 77  |  |
| 78  |  |
| 79  |  |
| 80  |  |
| 81  |  |
| 82  |  |
| 83  |  |
| 84  |  |
| 85  |  |
| 86  |  |
| 87  |  |
| 88  |  |
| 89  |  |
| 90  |  |
| 91  |  |
| 92  |  |
| 93  |  |
| 94  |  |
| 95  |  |
| 96  |  |
| 97  |  |
| 98  |  |
| 99  |  |
| 100 |  |

### 8.3 Tabellarischer Lebenslauf

## Melanie Hinrichs

---

### ■ **Promotionsarbeit**

---

Juni 2010

Medizinische Dissertation an der Klinik für Allgemeine Chirurgie, Thorax-, Gefäß- und Transplantationschirurgie der Universitätsmedizin Rostock unter Leitung von Herrn Prof. Dr. med. Ernst Klar, über den Einsatz von Infliximab, Ciclosporin A und Tacrolimus bei steroidrefraktärer Colitis ulcerosa

### ■ **Aktuelle berufliche Tätigkeit**

---

Seit Januar 2014

Assistenzärztin im Klinikum Oldenburg, Universitätsklinik für Anästhesiologie/ Intensivmedizin/ Notfallmedizin/Schmerztherapie

*Diese Dissertation widme ich  
Herrn Prof. Dr. med. Jörg Emmrich*

## 8.5 Selbstständigkeitserklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema „Alternative Therapie bei steroidrefraktärer chronisch aktiver Colitis ulcerosa mit Infliximab, Ciclosporin A und Tacrolimus“ selbstständig und ohne unerlaubte Hilfsmittel verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Eine Promotionsarbeit über dieses Thema liegt noch nicht vor.

Rostock, den 10.09.2014

---

Melanie Hinrichs, geb. Pflugmacher

## **8.6    Thesen zur Dissertation**

1. Bei der Colitis ulcerosa (CU) handelt es sich um eine chronisch entzündliche Erkrankung der Kolon- und Rektummukosa, die einen schubweisen Verlauf einnimmt.
2. Die Ätiologie und Pathogenese bleibt bis heute unklar. Als wichtige pathogenetische Grundlage der Erkrankung werden immunologische Prozesse sowie Umwelt- und genetische Faktoren diskutiert.
3. Die Standardtherapie der CU besteht in einer unspezifischen Entzündungshemmung der Mukosa und einer Immunsuppression. Zum Einsatz kommen neben Aminosalicylaten, Azathioprin, Kortikosteroiden, TNF- $\alpha$ -Antikörpern auch Calcineurin-Inhibitoren wie Ciclosporin A (CyA) und Tacrolimus.
4. Der TNF- $\alpha$ -Antikörper Infliximab (IFX) ist in Deutschland zur Behandlung einer schweren steroidrefraktären oder steroidabhängigen CU zugelassen, die trotz vollständiger und adäquater Therapie mit Kortikosteroiden und/oder einem anderen Immunsuppressivum nicht ausreichend in Remission gehalten werden kann. Die Calcineurin-Inhibitoren CyA und Tacrolimus werden bei gleicher Indikation derzeit noch off-label eingesetzt.
5. Aufgrund der potentiell schwerwiegenden Nebenwirkungen der Calcineurin-Inhibitoren ist eine strenge Indikation für die Applikation zu stellen. Zu den häufigsten Unverträglichkeitsreaktionen unter der Therapie mit CyA zählen die Nephrotoxizität sowie Hypertonie, während es unter der Therapie mit Tacrolimus vermehrt zu einer Neurotoxizität kommen kann.
6. Ziel der vorliegenden retrospektiven Analyse war es, die bereits einzeln häufig beschriebenen Medikamente CyA und Tacrolimus im Anschluss an eine nicht erfolgreiche Therapie mit dem TNF- $\alpha$ -Antikörper IFX bei Patienten mit einer steroidrefraktären CU hinsichtlich ihrer Effektivität und Verträglichkeit zu vergleichen.
7. Als steroidrefraktär wurden Patienten eingeordnet, die trotz einer mindestens siebentägigen hochdosierten Steroidtherapie weiterhin eine schwere Aktivität der CU aufwiesen.

8. Die Evaluation der Effektivität erfolgte mithilfe des Index nach Rachmilewitz. Als Ansprechen einer Therapie wurde ein Rachmilewitz-Index  $<4$  Punkte gewertet. Hinzugezogen wurde ebenfalls die klinische Besserung.
9. Es wurden insgesamt 18 Patienten retrospektiv analysiert. Davon waren acht Patienten männlich (44,4 %) und zehn Patienten (55,6 %) weiblich. Das mittlere Alter bei Therapiebeginn mit IFX lag bei 36,8 Jahren, das bei Beginn der Therapie mit CyA bei 41,6 Jahren bzw. 34,7 Jahre für den Beginn mit Tacrolimus. Es vergingen durchschnittlich 8,2 Jahre bis zum Beginn der Therapie mit IFX, während es bis zum Beginn der Therapie mit CyA 10,3 Jahre und bis zum Beginn der Therapie mit Tacrolimus 8,9 Jahre waren.
10. Die mittlere Dosierung von CyA, das ebenso wie das Tacrolimus oral verabreicht wurde, lag bei 223 mg/d, während im Mittel täglich 9,2 mg Tacrolimus verabreicht wurden.
11. Jeweils neun Patienten erhielten im Anschluss an die IFX-Therapie CyA oder Tacrolimus. Nach einem Zeitraum von einem, drei, sechs, zwölf und 24 Monaten wurde die Effektivität der Therapie evaluiert.
12. Nach vier und nach zwölf Wochen konnte ein Ansprechen der Therapie mit CyA von 88,9 % beobachtet werden, vier der neun Patienten (44,4 %) befanden sich in einer Remission während es bei weiteren vier Patienten (44,4 %) zu einer klinischen Besserung kam.
13. Unter der Therapie mit Tacrolimus konnte nach vier und nach zwölf Wochen ein Ansprechen von 55,5 % dokumentiert werden. Drei der neun Patienten (33,3 %) befanden sich in einer Remission während es bei zwei Patienten (22,2 %) zu einer klinischen Besserung kam.
14. Nach einem Jahr sank die Ansprechrate in der Gruppe der mit CyA behandelten Patienten auf 33,3 %, während die Patienten, die Tacrolimus erhielten, weiter von diesem Medikament profitierten.
15. Bei einem der mit CyA behandelten Patienten (11,1 %) kam es zu einer Unverträglichkeitsreaktion in Form einer Niereninsuffizienz mit einem manifesten

Hypertonus. Unter der Therapie mit Tacrolimus traten bei vier Patienten (44,4 %) Nebenwirkungen, insbesondere eine Neurotoxizität, auf.

16. Insgesamt mussten sich vier Patienten während der laufenden Therapie mit CyA bzw. Tacrolimus (22,2 %) einer Operation unterziehen.
17. Die Dosierung der begleitenden Steroidtherapie konnte sowohl unter der Therapie mit CyA als auch mit Tacrolimus im Vergleich zur Dosierung vor Beginn der Therapie mit den Calcineurin-Inhibitoren signifikant reduziert werden ( $p=0,008$  für CyA nach vier Wochen,  $p=0,011$  für CyA nach drei Monaten;  $p=0,011$  für Tacrolimus nach vier Wochen,  $p=0,03$  für Tacrolimus nach drei Monaten).
18. Sowohl CyA als auch Tacrolimus sind in der Therapie der steroidrefraktären CU effektiv und nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung sicher anzuwenden. Zur Remissionsinduktion zeigte sich CyA als tendenziell besser geeignet, während Tacrolimus in der vorliegenden Studie bei Ansprechen der Therapie eine Remission länger erhalten konnte. Ein weiterer Grund für einen möglichen Vorzug des CyA liegt in der geringeren Nebenwirkungsrate.